

University of Groningen

Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul fi brilației atriale al societății europene de cardiologie (Esc)

Hindricks, Gerhard; Potpara, Tatjana; Dagres, Nikolaos; Arbelo, Elena; Bax, Jeroen J.; Blomstrom-Lundqvist, Carina; Boriani, Giuseppe; Castella, Manuel; Dan, Gheorghe Andrei; Dilaveris, Polychronis E.

Published in:

Revista Romana de Cardiologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomstrom-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., ... Watkins, C. L. (2021). Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul fi brilației atriale al societății europene de cardiologie (Esc). *Revista Romana de Cardiologie*, 31(3), 641-791.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie (ESC) 2020 pentru diagnosticul și tratamentul fibrilației atriale elaborat în colaborare cu Asociația Europeană de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS)

Grupul de Lucru pentru diagnosticul și tratamentul fibrilației atriale al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Elaborat cu o contribuție specială din partea Asociației Europene de Aritmologie (EHRA) a ESC

Autorii/Membrii grupului de lucru: Gerhard Hindricks* (Președinte) (Germania), Tatjana Potpara* (Președinte) (Serbia), Nikolaos Dagres (Germania), Elena Arbelo (Spania), Jeroen J. Bax (Olanda), Carina Blomstrom-Lundqvist (Suedia), Giuseppe Boriani (Italia), Manuel Castella (Spania), Gheorghe-Andrei Dan (România), Polychronis E. Dilaveris (Grecia), Laurent Fauchier (Franța), Gerasimos Filippatos (Grecia), Jonathan M. Kalman (Australia), Mark La Meir (Belgia), Deirdre A. Lane (Marea Britanie), Jean-Pierre Lebeau (Franța), Maddalena Lettino (Italia), Gregory Y. H. Lip (Marea Britanie), Fausto J. Pinto (Portugalia), G. Neil Thomas (Marea Britanie), Marco Valgimigli (Elveția), Isabelle C. Van Gelder (Olanda), Bart P. Van Puttel (Olanda), Caroline L. Watkins (Marea Britanie)

*Autorii corespondenți: Cei doi președinți au contribuit în mod egal la acest document.

Gerhard Hindricks, Spitalul Universitar de Cardiologie, Centrul Inimii Leipzig, Departamentul de Cardiologie și Electrofiziologie, Institutul Inimii Leipzig, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany. Tel: +49 34 1865 1410, Fax: +49 34 1865 1460, Email: gerhard.hindricks@helios-gesundheit.de
Tatjana Potpara, Școala de Medicina, Universitatea Belgrad, dr Subotica 8, 11000 Belgrad, Serbia, și Clinica Cardiologica, Centrul Clinic din Serbia, Visegradska 26, 11000 Belgrad, Serbia. Tel: +38 11 1361 6319, Email: tatjana.potpara@med.bg.ac.rs

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG), recenzorii de documente ale Societății Naționale Cardiace și autorii/membrii grupului de lucru: afilierea enumerate în Anexă.

Reprezentanții ai Asociației Europene de Chirurgie Cardio-Toracică (EACTS)

Entitățile ESC care au participat la elaborarea acestui document:

Asociații: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Consilii: Council on AVC, Council on Valvular Heart Disease.

Grupuri de lucru: Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, e-Cardiology, Thrombosis.

Redactorii documentului: Paulus Kirchhof (Redactor Coordonator CPG) (Marie Britanie/Germania), Michael Kuhne (Redactor Coordonator CPG) (Elveția), Victor Aboyans (Franța), Anders Ahlsson (Suedia), Pawel Balsam (Polonia), Johann Bauersachs (Germania), Stefano Benussi (Italia), Axel Brandes (Danemarca), Frieder Braunschweig (Suedia), A. John Camm (Marie Britanie), Davide Capodanno (Italia), Barbara Casadei (Marie Britanie), David Conen (Canada), Harry J. G. M. Crijns (Olanda), Victoria Delgado (Olanda), Dobromir Dobrev (Germania), Heinz Drexel (Austria), Lars Eckardt (Germania), Donna Fitzsimons (Regatul Unit al Marii Britanii), Thierry Folliguet (Franța), Chris P. Gale (Marie Britanie), Bulent Gorenek (Turcia), Karl Georg Haeusler (Germania), Hein Heidbuchel (Belgia), Bernard Jung (Franța), Hugo A. Katus (Germania), Dipak Kotecha (Marie Britanie), Ulf Landmesser (Germania), Christophe Leclercq (Franța), Basil S. Lewis (Israel), Julia Mascherbauer (Austria), Jose Luis Merino (Spania), Béla Merkely (Ungaria), Lluís Mont (Spania), Christian Mueller (Elveția), Klaudia V. Nagy (Ungaria), Jonas Oldgren (Suedia), Nikola Pavlovic (Croatia), Roberto F. E. Pedretti (Italia), Steffen E. Petersen (Marie Britanie), Jonathan P. Piccini (Statele Unite ale Americii), Bogdan A. Popescu (Romania), Helmut Purerfellner (Austria), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Elveția), Andrea Rubboli (Italia), Daniel Scherr (Austria), Renate B. Schnabel (Germania), Iain A. Simpson (Marie Britanie), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Moritz F. Sinner (Germania), Jan Steffel (Elveția), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Piotr Suwalski (Polonia), Martin Svetlosak (Slovenia), Rhian M. Touyz (Marie Britanie)

Declarațiile tuturor experților implicați în elaborarea acestor ghiduri sunt disponibile pe site-ul ESC www.escardio.org/guidelines. Pentru datele suplimentare ce includ informații generale și discuții detaliate despre datele care au oferit baza pentru aceste ghiduri, a se vedea European Heart Journal online.

Traducere realizată de Dr. Denisa Vintilă, Dr. Simona Ionașcu, Dr. Andreea Gabor, Dr. Teodor Băjeu, Dr. Flavius Nicolae, sub coordonarea Dr. Ștefan Bogdan – din partea Grupului de Lucru Aritmii al Societății Române de Cardiologie

Cuvinte cheie: Ghiduri • fibrilația atrială • anticoagulare • antagoniști ai vitaminei K • anticoagulante orale non-vitamina K • tromboza auriculară • control al frecvenței cardiace • control al ritmului • cardioversie • medicamente antiaritmice • ablație • izolarea venelor pulmonare • ablația atrială stângă • chirurgia FA • terapia de escaladare • Calea ABC • screening • accident vascular cerebral • recomandări.

CUPRINS

Abrevieri și acronime	645
1. Sumar	648
2. Introducere	649
2.1 Ce este nou în ghidul 2020?.....	650
3. Definiția și diagnosticul fibrilației atriale.....	654
3.1 Definiție	654
3.2 Criterii de diagnostic pentru fibrilația atrială.....	654
3.3 Diagnosticul episoadelor de frecvență înaltă atrială/ FA subclinică	655
4. Epidemiologie	655
4.1 Predicția incidenței fibrilației atriale.....	657
4.2 Fiziopatologia fibrilației atriale.....	657
5. Caracteristicile clinice ale fibrilației atriale	657
6. Subtipurile fibrilației atriale, încărcătura și progresia	657
6.1 Clasificarea fibrilației atriale	657
6.2 Definiția și evaluarea încărcăturii dată de fibrilația atrială.....	658
6.3 Progresia fibrilației atriale.....	660
7. Screeningul pentru fibrilația atrială.....	660
7.1 Unelte de screening în FA	661
7.2 Tipuri și strategii de screening.....	662
7.3 Riscuri și beneficii în cazul screeningului fibrilației atriale	662
7.4 Cost-eficiența screeningului fibrilației atriale.....	663
7.5 Screeningul în populația cu risc înalt.....	663
7.5.1 Vârșnicii.....	663
8. Evaluarea diagnostică în fibrilația atrială	663
8.1 Simptomatologie și calitatea vieții.....	664
8.2 Substrat.....	665
9. Managementul integrat al pacienților cu fibrilație atrială.....	666
9.1 Definițiile și componentele managementului integrat al pacienților cu fibrilație atrială.....	666
9.2 Echipele multidisciplinare în FA.....	666
9.2.1 Rolul sistemelor de sănătate și constrângerile bugetare	667
9.3 Implicarea pacientului în luarea deciziilor	667
9.3.1 Terapia în funcție de preferințele pacientului	667
9.3.2 Educația pacientului.....	667
9.4 Educația profesională a medicului	667
9.5 Adența la tratament.....	667
9.6 Instrumente tehnologice care ajută la managementul fibrilației atriale	667
9.7 Avantajele managementului integrat al pacienților cu fibrilație atrială	668
9.8 Măsuri (sau abordări) pentru implementarea sistemului integrat management.....	668
9.9 Povara tratamentului.....	668
9.10 Rezultatele raportate de pacient	669
10. Managementul pacientului: calea integrată ABC	669
10.1 „A” – Anticoagulare/ Evitare accident vascular cerebral.....	669
10.1.1 Evaluarea riscului de AVC	669
10.1.2 Evaluarea riscului de sângerare.....	672
10.1.3 Contraindicații absolute pentru anticoagulatele orale.....	673
10.1.4 Terapii de prevenire a accidentului vascular cerebral	674
10.1.4.1 Antagoniști ai vitaminei K.....	674
10.1.4.2 Anticoagulate orale non-vitamina K ...	674
10.1.4.3 Alte medicamente antitrombotice	675
10.1.4.4 Terapia combinată cu anticoagulate orale și medicație antiplachetară	676
10.1.4.5 Ocluzia și excluderea auriculului atrialului stâng	676
10.1.4.7 Anticoagularea orală pe termen lung raportată la strategia de control al simptomelor	677
10.1.5 Managementul riscului de sângerare legat de anticoagulare	677
10.1.5.1 Strategii de minimizare a riscului de sângerare	677
10.1.5.2 Grupuri cu risc ridicat	678
10.1.6 Instituirea conduitei de evitare a AVC	678
10.2 „B” Un control mai bun al simptomelor.....	678
10.2.1 Controlul frecvenței cardiace	678
10.2.1.2 Medicație.....	679
10.2.1.3 Controlul frecvenței cardiace în acut.....	681
10.2.1.4 Ablajia de nod atrioventricular și stimulare cardiacă definitivă.....	681
10.2.2 Controlul ritmului.....	684
10.2.2.1 Indicații pentru controlul ritmului.....	684
10.2.2.2 Cardioversia	685
10.2.2.3 Ablajia prin cateter a fibrilației atriale	687
10.2.2.4 Chirurgia fibrilației atriale	693
10.2.2.5 Proceduri hibride de ablație chirurgicală/trans - cateter	696
10.2.2.6 Managementul peri-procedural al	

riscului de AVC al pacienților supuși intervențiilor de control al ritmului cardiac.....	696
10.2.2.7 Terapie medicamentoasă antiaritmică pe termen lung pentru controlul ritmului	699
10.3 Factori de risc cardiovasculari și bolile concomitente: identificare și management.....	700
10.3.1 Intervenții asupra stilului de viață	702
10.3.1.1 Obezitatea și pierderea în greutate.....	702
10.3.1.2 Consumul de alcool și cafeină.....	703
10.3.1.3 Activitatea fizică.....	703
10.3.2 Factorii de risc cardiovasculari specifici/ Comorbidități.....	704
10.3.2.1 Hipertensiunea arterială.....	704
10.3.2.2 Insuficiența cardiacă.....	705
10.3.2.3 Boala cardiacă ischemică	705
10.3.2.4 Diabetul zaharat	705
10.3.2.5 Apneea în somn.....	705
11. Calea ABC în scenarii clinice specifice / condiții / populații de pacienți.....	706
11.1 FA cu instabilitate hemodinamică	707
11.2 FA nou diagnosticată (debut nou)	708
11.3 Sindroamele coronariene acute (SCA), intervenția coronariană percutană (PCI) și sindroamele coronariene cronice (SCC) la pacienți cu FA.....	708
11.4 Accident vascular cerebral acut sau hemoragie intracraniană la pacienții cu fibrilație atrială.....	711
11.4.1 Pacienți cu fibrilație atrială și accident vascular cerebral ischemic acut sau cu atac ischemic tranzitor.....	711
11.4.2 Accident vascular cerebral criptogen / accident vascular cerebral embolic cu sursă nedeterminată.....	712
11.4.3 Pacienții după accident vascular cerebral fără fibrilație atrială cunoscută	712
11.4.4 Managementul pacienților cu fibrilație atrială post hemoragie intracraniană.....	714
11.5 Hemoragie activă în cadrul pacienților sub terapie anticoagulantă: managementul acesteia și medicamentele cu potențial reversibil	714
11.6 Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă.....	715
11.7 Fibrilația atrială la pacienții cu boală cardiacă valvulară	716
11.8 Fibrilația atrială și boală cronică de rinichi	717
11.9 Fibrilația atrială și boala arterială periferică.....	718
11.10 Fibrilația atrială și tulburările endocrine.....	718
11.11 Fibrilația atrială și tulburările gastrointestinale	718
11.12 Fibrilația atrială și tulburări hematologice.....	719
11.13 Vârstnici și fragili cu fibrilație atrială.....	719
11.14 Pacienți cu afectare cognitivă / demență.....	719
11.15 Fibrilația atrială și boala cardiacă congenitală	719
11.16 Fibrilația atrială în cardiomiopatii ereditare și sindroame aritmice primare.....	720
11.17 Fibrilația atrială în timpul sarcinii.....	721
11.18 Fibrilația atrială la atleții profesioniști.....	722
11.19 Fibrilația atrială postoperatorie.....	722
11.19.1 Prevenția FA postoperatorie	723
11.19.2 Prevenirea evenimentelor trombo-embolice.....	723
12. Prevenirea fibrilației atriale.....	724
12.1 Prevenirea primară a fibrilației atriale.....	724
12.2 Prevenirea secundară a fibrilației atriale.....	724
13. Diferențe legate de sex în fibrilația atrială	725
14. Implementarea ghidurilor de fibrilație atrială.....	725
15. Măsuri de calitate și indicatori clinici de performanță în gestionarea fibrilației atriale	726
16. Epidemiologie, implicații clinice și gestionarea episoadelor atriale cu frecvență mare / fibrilație atrială subclinică	726
17. Fibrilația atrială și alte tahiaritmii atriale (flutterul atrial și tahicardia atrială)	729
18. Mesaje cheie.....	729
19. Lacune în dovezi.....	731
20. Mesaje „Ce să fac” și „Ce să nu fac” din Ghid.....	734
21. Date suplimentare	737
22. Anexa	737
23. Referințe	739

Lista recomandărilor (Tabele sintetizând recomandările ghidului actual)

Recomandări noi	650
Modificări ale recomandărilor	652
Recomandări pentru diagnosticarea FA	655
Recomandări pentru caracterizarea FA	658
Recomandări pentru screening-ul FA	663
Recomandări pentru evaluarea pacienților cu FA... ..	666

Recomandări pentru managementul integrat al FA	669
Recomandări pentru prevenirea evenimentelor trombo-embolice în FA.....	680
Recomandări pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu FA	684
Recomandări pentru controlul ritmului.....	685
Recomandări pentru cardioversie.....	689
Recomandări pentru controlul ritmului / ablația prin cateter a FA	695
Recomandări pentru ablația chirurgicală a FA.....	696
Recomandări pentru gestionarea riscului de AVC peri-cardioversie.....	697
Recomandări pentru gestionarea riscului de AVC peri-ablație prin cateter	698
Recomandări pentru anticoagulare postoperatorie după ablația chirurgicală a FA	699
Recomandări pentru medicamentele antiaritmice pe termen lung.....	705
Recomandări pentru îmbunătățirea stilului de viață și managementul factori de risc și a bolilor concomitente la pacienții cu FA.....	706
Recomandări pentru gestionarea FA cu instabilitate hemodinamică.....	706
Recomandări pentru pacienții cu FA și SCA, PCI sau SCC.....	710
Recomandări pentru screening-ul FA la pacienții cu accident vascular cerebral criptogen.....	712
Recomandări pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA după hemoragie intracraniană	714
Recomandări pentru gestionarea sângerărilor active la pacienții în tratament cu anticoagulante orale	715
Recomandări pentru pacienții cu afecțiuni cardiace valvulare și FA.....	717
Recomandări pentru tratamentul FA la pacienții cu boli cardiace congenitale.....	720
Recomandări pentru gestionarea FA în timpul sarcinii.....	721
Recomandări pentru activitatea sportivă la pacienții cu FA.....	722
Recomandări pentru FA postoperator.....	724
Recomandări referitoare la diferențele legate de sex în FA.....	725
Recomandări pentru măsuri de calitate la pacienții cu FA.....	726
Recomandări pentru tratamentul pacienților cu episoade atriale cu frecvență ridicată	729

Lista de tabele

Tabelul 1 Clasele de recomandări	648
Tabelul 2 Nivele de dovezi	649
Tabelul 3 Definiția fibrilației atriale	654
Tabelul 4 Clasificarea FA.....	658
Tabelul 5 Sensibilitatea și specificitatea diferitelor instrumente de screening ale FA considerând ECG-ul cu 12 derivații ca etalon de aur	662
Tabelul 6 Scara simptomelor episoadelor atriale cu frecvență ridicată	665
Tabelul 7 Factori de risc pentru AVC la pacienții cu FA.....	670
Tabelul 8 Scorul CHA2DS2-VASc	671
Tabelul 9 Factori de risc pentru la pacienții în tratament cu anticoagulante orale și antiagregante plachetare	673
Tabelul 10 Factori de risc clinici în scorul HAS-BLED	674
Tabelul 11 Criterii de selecție a dozei pentru NOAC	675
Tabelul 12 Terapia antitrombotică după ocluzia auriculului atrialului stâng.....	677
Tabelul 13 Medicamente pentru controlul frecvenței cardiace în FA	682
Tabelul 14 Medicamente antiaritmice utilizate pentru restabilirea ritmului sinusal.....	688
Tabelul 15 Obiective de urmărire după cardioversia FA	689
Tabelul 16 Complicații legate de procedură în ablația prin catete și ablația toracoscopică a FA	692
Tabelul 17 Probleme cheie în urmărirea după ablația prin cateter a FA	694
Tabelul 18 Principiile terapiei medicamentoase antiaritmice.....	699
Tabelul 19 Reguli pentru inițierea medicamentelor antiaritmice pe termen lung pentru controlul ritmului în AF.....	700
Tabelul 20 Medicații antiaritmice utilizate pentru menținerea pe termen lung a ritmului sinusal la pacienții cu FA.....	701
Tabelul 21 Medicamente nonantiaritmice cu proprietăți antiaritmice (terapie de escaladare).....	704
Tabelul 22 Rezumatul indicatorilor de calitate pentru diagnosticul și managementul FA	727

Lista figurilor

Figura 1 Diagnosticul episoadelor atriale cu frecvență ridicată / FA subclinice.....	655
Figura 2 Epidemiologia FA: prevalență; și riscul de mortalitate și creșterea proiectată a incidenței și prevalenței	656
Figura 3 Factorii de risc pentru dezvoltarea FA.....	657
Figura 4 Prezentarea clinică a FA și prognosticul legat de FA.....	659
Figura 5 Schema 4S - caracterizare structurată a FA	660
Figura 6 Sisteme utilizate pentru screening-ul FA...	661
Figura 7 Beneficiile potențiale și riscurile screeningului pentru FA.....	663
Figura 8 Bilanțul diagnostic și de urmărire în FA	664
Figura 9 Imagistica în FA.....	665
Figura 10 Componente ale managementului integrat al FA.....	666
Figura 11 Echipa de management integrat a FA (un exemplu)	667
Figura 12 „A” - Anticoagulare / prevenția accidentului vascular cerebral: Calea „FA în 3 pași”	679
Figura 13 Strategia de control a frecvenței cardiace	681
Figura 14 Alegerea medicamentelor de control al frecvenței cardiace.....	683
Figura 15 Strategia de control al ritmului.....	685
Figura 16 Organigramă decizională privind cardioversia FA în funcție de prezentarea clinică, debutul FA, medicația anticoagulantă orală și factorii de risc.....	687
Figura 17 Indicații pentru ablația prin cateter a FA simptomatice	691
Figura 18 Factorii de risc pentru FA care contribuie la dezvoltarea substratului anormal responsabil de scăderea eficacității strategiilor de control al ritmului	693
Figura 19 Terapia de control al ritmului pe termen lung	703
Figura 20 Managementul post-procedural al pacienților cu FA și SCA / PCI.....	709
Figura 21 (Re) inițierea a medicației anticoagulante după hemoragie intracraniană	713
Figura 22 Managementul sângerărilor active la pacienții tratați cu anticoagulante.....	716

Figura 23 Managementul postoperator al FA	723
Figura 24 Progresia încărcăturii episoadelor de frecvență înaltă atrială (AHRE), rata AVC-urilor în funcție de încărcătura zilnică a AHRE și scorul CHA2DS2-VASc.....	728
Figura 25 Managementul propus al episoadelor de frecvență înaltă atrială/ FA subclinice.....	728
Ilustrație centrală. Managementul FA	733

ABREVIERI ȘI ACRONIME

AA	anti-aritmice
AAS	apendicele atrului stâng
ABC	age, biomarkers, clinical history = vârsta, biomarkeri, istoric clinic
ACO	antioagulant oral
AECCT	Asociația Europeană de Chirurgie Toracică
AERC	Asociația Europeană pentru Ritmul Cardiac
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AFNET	German Competence NETwork on Atrial Fibrillation = rețeaua de competență germană în fibrilația atrială
AHRE	atrial high rate episode = episoade de frecvență înaltă atrială
AIT	atac ischemic tranzitor
AngII	angiotensina II
APACHE-AF	Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation
ARISTOTLE	Apixaban for Reduction in AVC and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation
ARM	antagonist de receptori de mineralocorticoizi
ARTESiA	Apixaban for the Reduction of ThromboEmbolicism in Patients With Device Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation
AS	atriul stâng
ATRIA	AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation

AV	atrioventricular	ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
AVC	accident vascular cerebral	ETE	ecocardiografie transesofagiană
AVK	antagonist de vitamina K	FA	fibrilație atrială
AXAFA	Anticoagulation using the direct factor Xa inhibitor apixaban during Atrial Fibrillation catheter Ablation: Comparison to vitamin K antagonist therapy	FAST	Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs. Surgical Ablation Treatment
BAFTA	Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study	FEVS	fracția de ejecție a ventriculului stâng
BCI	boală cardiacă ischemică	FT	factor tisular
BCR	boală cronică de rinichi	FXII	factorul XII
b.p.m.	bătăi pe minut	HARMONY	A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedarone When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation
BRA	blocant al receptorilor de angiotensină	HAS-BLED	hipertensiune, funcție hepatică/renală anormală (câte 1 punct fiecare), accident vascular cerebral, istoric de sângerare sau predispoziție pentru sângerare, INR labil, vârstnici (>65 ani), consumul de medicamente/alcool (câte 1 punct fiecare)
CABANA	Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial	HEMORR2HAGES	boală hepatică sau renală, abuz de alcool, istoric neoplazic, vârstă înaintată >75 ani, reducerea numărului/ funcției trombocitelor sau medicație antiplachetară, risc de re-sângerare (scor dublu), hipertensiune (necon-trolată), anemie, factori genetici, risc de căderi, istoric de accident vascular cerebral
CCP	concentrat de complex de protrombină	HNF	heparină nefracționată
CGP	Comitetul pentru Ghiduri Practice	HR	hazard ratio
CHA2DS2-VASc	insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta ≥ 75 ani (dublu), diabet, accident vascular cerebral (dublu), boală vasculară, vârsta 65–74 ani și sexul (feminin)	HVS	hipertrofie ventriculară stângă
CHADS2	insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârsta, diabet, accident vascular cerebral (dublu)	IC	insuficiență cardiacă
CI	interval de confidență	ICFEI	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție intermediară
CICr	clearance-ul creatininei	ICFEP	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată
CV	cardiovascular	ICFER	insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă
CYP2D6	citocromul P450 2D6	IL-6	interleukina 6
CYP3A4	citocromul P450 3A4	IMC	index de masă corporală
DCI	defibrilator cardiac implantabil	INR	international normalized ratio
DIG	Digitalis Investigation Group	INRA	inhibitor de neprilizină/receptori de angiotensină
DS	deviație standard	i.v.	intravenos
EAST	Early treatment of Atrial fibrillation for AVC prevention Trial	IVP	izolarea venelor pulmonare
ECG	electrocardiogramă		
ENGAGE AF-TIMI 48	Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation– Thrombolysis in Myocardial Infarction 48		
EORP	EURObservational Research Programme		
IECA	inhibitori ai enzimei de conversie		

LAAOS	Left Atrial Appendage Occlusion Study	RE-LY	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy
MAA	medicație anti-aritmică	RF	radiofrecvență
MANTRA-PAF	Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation	RFG	rata de filtrare glomerulară
MERLIN	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndromes	RM	rezonanță magnetică
NIHSS	National Institutes of Health AVC severity scale	ROCKET-AF	Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of AVC and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
NOAC	anticoagulant oral non-antagonist de vitamina K	RR	rata riscului
NOAH	Non vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH)	RS	ritm sinusal
NYHA	New York Heart Association	rtPA	recombinant tissue plasminogen activator = activatorul tisular al plasminogenului recombinant
OEAVC	Organizația Europeană pentru Accidentul Vascular Cerebral	SAMe-TT2R2	sexul (feminin), vârsta (>60 years), istoricul medical (două din următoarele: hipertensiune, diabet, infarct miocardic, boală arterială periferică, insuficiență cardiacă congestivă, istoric de accident vascular cerebral, boală pulmonară, boală hepatică sau renală), tratament (interacțiuni medicamentoase, de ex. amiodarona), fumatul (în ultimii 2 ani; scor dublu), rasa (non-caucaziană; scor dublu)
OR	odds ratio	SASO	sindrom de apnee în somn obstructiv
ORBIT	Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation	SCA	sindrom coronarian acut
PAFAC	Prevention of Atrial Fibrillation After Cardioversion trial	SCC	sindrom coronarian cronic
PAI-I	plasminogen activator inhibitor-I = inhibitorul I al activării plasminogenului	SPAF	AVC Prevention in Atrial Fibrillation trial randomizat prospectiv
PCI	invenție coronariană percutană	RCT	tomografie computerizată
PICOT	Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time	TC	Thrombolysis in Myocardial Infarction
PREVAIL	Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients with AF Versus Long Term Warfarin Therapy trial	TIMI	timp în fereastră terapeutică
PRO	Rezultate raportate de pacient	TTR	tahicardie ventriculară
PROTECT AF	Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With AF trial	TV	volum expirator maxim pe secundă
RACE	Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation	VEMS	ventriculul stâng
RATE-AF	Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation	VS	stimulator cardiac cu stimulare ventriculară, detecție ventriculară, răspuns inhibat
RE-CIRCUIT	Randomized Evaluation of Dabigatran Etexilate Compared to warfarin in pulmonary Vein Ablation: Assessment of an Uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy	VVI	What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting
		WOEST	Sindromul Wolff-Parkinson-White
		WPW	

I. SUMAR

Acest ghid sintetizează și evaluează dovezile existente și are drept scop ajutarea personalului specializat din domeniul sănătății în vederea stabilirii celei mai bune strategii terapeutice pentru un pacient cu o patologie dată. Ghidul alături de recomandările sale ar trebui să ușureze decizia specialiștilor din domeniul sănătății în practica lor de zi cu zi. Cu toate acestea, decizia finală cu privire la fiecare pacient trebuie făcută cu maximă responsabilitate de către medicul/medicii curant(i) după consultările cu pacientul sau reprezentantul legal, în funcție de posibilitate.

Un număr impresionant de ghiduri au fost emise în ultimii ani de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), precum și de alte societăți și organizații. Datorită impactului lor asupra practicii clinice, au fost stabilite criteriile de calitate pentru a facilita decizia transparentă a utilizatorului de ghid. Recomandările pentru formularea și emiterea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines> / [Guidelines-development](https://www.escardio.org/Guidelines-development) / [Writing-ESCGuidelines](https://www.escardio.org/Writing-ESCGuidelines)). Recomandările ESC reprezintă poziția oficială a Societății Europene de Cardiologie pe un subiect dat și sunt actualizate periodic.

În plus față de publicarea Ghidurilor de practică clinică, ESC desfășoară Programul de Cercetare EuroObservational al registrelor internaționale de boli cardiovasculare și intervenții esențiale în evaluarea, diagnosticarea proceselor terapeutice, utilizarea resurselor și respectarea recomandărilor din ghiduri. Aceste registre urmăresc să ofere o mai bună înțelegere a practicii medicale din Europa și din întreaga lume, pe baza datelor de înaltă calitate colectate în timpul practicii clinice de rutină.

În plus, ESC a dezvoltat și a încorporat, în unele dintre ghidurile sale, un set de indicatori de calitate (QI) care sunt instrumente menite să evalueze nivelul

de implementare al Ghidurilor. Acești indicatori pot fi utilizați de ESC, spitale, furnizori de servicii medicale și profesioniști din domeniul medicinei atât în practica clinică, precum și în programele educaționale, iar alături de mesajele cheie din Ghid, sunt menite să îmbunătățească atât serviciile de îngrijire medicală cât și rezultatele clinice.

Membrii acestui grup de lucru au fost selectați de ESC cu scopul de a reprezenta profesioniștii implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați au întreprins o revizuire cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru gestionarea unei condiții medicale date, în conformitate cu Politica ESC privind utilizarea și formularea de ghiduri. De asemenea, a fost făcută o evaluare critică a diagnosticului și terapiei date, ținându-se cont inclusiv de evaluarea raportului risc-beneficiu. Nivelul dovezilor și gradul recomandărilor pentru anumite opțiuni de management terapeutic au fost comparate și clasificate în funcție de scale predefinite, așa cum este prezentat mai jos.

Experții comisiilor de redactare și revizuire au furnizat declarații de interes pentru toate relațiile care ar fi putut fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflicte de interese. Declarațiile lor au fost făcute în conformitate cu modelul dat de ESC și pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Acest proces a fost menit să asigure transparența procesului. Orice modificare a declarațiilor care apare în perioada de scriere a ghidului sunt trimise către ESC în vederea verificării și actualizării. Grupul de lucru a primit întregul capital financiar din partea ESC fără implicarea industriei de sănătate publică.

ESC supraveghează și coordonează pregătirea de noi ghiduri. Comitetul este, de asemenea, responsabil pentru avizarea acestor Ghiduri. După revizuirile adecvate ghidurile sunt aprobate de către toți experții implicați în grupul de lucru. Documentul finalizat este aprobat de ESC pentru publicare în European Heart

Tabelul 1. Clase de recomandări

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați pentru a fi utilizați
Clasa I	Dovezi și/sau consensus general că tratamentul/procedura este benefică, utilă, efecă	Este recomandat sau indicat
Clasa II	Dovezi conflictuale și/sau divergențe de opinie legat de utilitatea/eficacitatea	respectivului tratament / procedură
Clasa IIa	Raportul dovezilor/opiniilor este în favoare utilității/eficacității	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea mai puțin bine stabilite de dovezi/opinii	Poate fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau consensus general că respectivul tratament sau procedură nu este util/efecă, și în unele cazuri poate face rău	Nu este recomandat

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate de tip control sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat de tip control sau studii mari non-randomizate
Nivel de evidență C	Consensus de opinie de experți și/sau trialuri clinice mici, analize retrospective, registre

Journal. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și dovezile disponibile în momentul întâlnirii lor.

Pe lângă elaborarea ghidurilor, ESC se ocupă și de crearea unor instrumente educaționale și programe de implementare pentru recomandări, inclusiv versiuni scurte, rezumate, broșuri cu mesajele esențiale și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și astfel, pentru informații mai detaliate, utilizatorul ar trebui să acceseze întotdeauna versiunea completă a ghidurilor, care este disponibilă gratuit prin intermediul siteului ESC. Societățile Naționale de Cardiologie sunt încurajate să susțină, să adopte, să traducă și să pună în aplicare toate ghidurile ESC. Programele de implementare sunt necesare deoarece s-a demonstrat că managementul bolilor poate fi influențat favorabil de aplicarea temeinică a recomandărilor din ghiduri.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să adopte Ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică. Cu toate acestea, trebuie avută în vedere responsabilitatea specialiștilor din domeniul sănătății în vederea stabilirii celei mai bune conduite terapeutice în funcție de comorbiditățile și de discuțiile cu pacientul/ aparținătorul pacientului, acolo unde este necesar. Este, de asemenea, responsabilitatea personalului medical să verifice reglementările aplicabile în fiecare țară în ceea ce privește siguranța medicamentelor și a dispozitivelor în momentul prescripției acestora.

2. INTRODUCERE

Fibrilația atrială (FA) reprezintă o provocare pentru pacienți, medici și pentru sistemele de sănătate de la nivel global. Eforturi substanțiale de cercetare și resurse importante sunt direcționate către obținerea de informații detaliate despre mecanismele care stau la baza FA, despre evoluția sa naturală și despre eficiența tratamentului, ceea ce face ca noi studii să fie publicate în mod constant.

Complexitatea FA necesită o abordare multidisciplinară. Simplificarea îngrijirii pacienților cu FA în practica clinică de zi cu zi este o provocare, dar în același timp este o regulă esențială pentru gestionarea eficientă a FA. În ultimii ani, s-au înregistrat progrese importante în diagnosticul și managementul FA, iar noi descoperiri sunt integrate în această a treia ediție a ghidului ESC pentru FA. Ghidul ESC din 2016 pentru FA a introdus cinci concepte pentru a integra o abordare structurată în ceea ce privește îngrijirea și managementul pacienților cu FA și pentru a obține rezultate clinice maxime. Ghidul ESC pentru FA din 2020 își dorește să continue ideile ghidului precedent cu mențiunea că se dorește îmbunătățirea managementului pacientului, a promovării valorilor pacientului, rezultatul final fiind de îmbunătățire a modului de viață al pacientului.

Reflectând necesitatea abordării multidisciplinare în managementul pacienților cu FA, grupul de lucru este alcătuit din cardiologi cu diferite supraspecialități, chirurgi cardiovasculari și asistenți medicali specializați. Înainte de a fi aprobate ca recomandări de ghid, diferitele propuneri au fost discutate de către grupul de lucru în timpul unor conferințe desfășurate online, fiecare conferință aducând în discuție o temă dată. Pentru a fi acceptată o recomandare a fost de nevoie de susținerea a cel puțin 75% din totalul celor ce alcătuiesc grupul de lucru.

2.1. Ce este nou în ghidul 2020?

Noi recomandări

Recomandări	Clasă
Recomandări pentru diagnosticul FA	
ECG-ul cu 12 derivații este necesar pentru documentarea FA. O înregistrare ECG standard cu 12 derivații sau o înregistrare ECG cu o singură derivație de ≥ 30 s care indică un ritm cardiac, fără unde P și intervale RR neregulate (atunci când conducerea atrioventriculară nu este afectată) este diagnosticul clinic al FA.	I
Recomandări privind caracterizarea structurată a pacienților cu FA	
Caracterizarea structurată a FA care include evaluarea clinică a riscului de accident vascular cerebral, simptomatologia FA și evaluarea substratului FA ar trebui să fie luate în considerare la toți pacienții cu FA, pentru a eficientiza evaluarea pacienților cu FA cu diferite niveluri de asistență medicală, pentru a informa asupra deciziilor de tratament și pentru a facilita gestionarea optimă a pacienților cu FA.	IIa
Recomandări privind screeningul pentru detectarea pacienților cu FA	
Când se face screeningul pentru FA se recomandă: Persoanele supuse screeningului să fie informate cu privire la semnificația și implicațiile tratamentului în caz de detectare a FA. Pentru cazurile de FA descoperite în urma screeningului este recomandată dispensarizarea condusă de un medic în vederea confirmării diagnosticului și stabilirii unui management optim pentru pacienții cu FA confirmată. Diagnosticul de certitudine al FA pentru cazurile cu screening pozitiv este stabilit numai după ce medicul analizează traseul ECG cu o singură derivație ≥ 30 s sau traseul ECG în 12 derivații și confirmă aspectul tipic de FA.	I
Recomandări despre gestionarea integrată a FA	
Este recomandată colectarea de rutină a datelor oferite de pacient în vederea cuantificării reușitei tratamentului cât și în vederea îmbunătățirii îngrijirii acestora.	I
Recomandări privind profilaxia evenimentelor tromboembolice la pacienții cu FA	
Pentru o evaluare simplificată a riscului de sângerare bazată pe factorii de risc, scorul HAS-BLED poate ajuta la depistarea factorilor de risc modificabili pentru sângerare și poate identifica pacienții cu risc crescut de sângerare (scor HAS-BLEDs ≥ 3) fiind util în selectarea pacienților ce necesită urmărire periodică.	IIa
Se recomandă re-evaluarea periodică a riscului de accident vascular cerebral și a riscului de sângerare pentru stabilirea deciziilor privind tratamentul (ex: inițierea tratamentului cu ACO la pacienții care prezintă risc de AVC), cât și urmărirea factorilor modificabili ai riscului de sângerare.	I
La pacienții cu FA cu risc inițial scăzut pentru AVC este important de reevaluat riscul pentru AVC la 4-6 luni după evaluarea inițială.	IIa
Riscul estimat de sângerare, în absența contraindicațiilor absolute de ACO, nu ar trebui să ghideze decizia pentru utilizarea ACO pentru prevenirea AVC.	III
Modelul clinic al FA (ex primul episod, paroxistic, persistent, persistent de lungă durată, permanent) nu ar trebui să condiționeze indicația de tromboprofilaxie.	III
Recomandări pentru cardioversie	
Cardioversia farmacologică a FA este indicată doar la pacienții stabili hemodinamici, după calcularea riscului tromboembolic.	I
Pentru pacienții cu boala de nod sinusal, tulburări de conducere atrioventriculară sau interval QTc prelungit (>500 ms), cardioversia farmacologică nu ar trebui încercată dacă nu au fost luate în considerare riscurile proaritmice și de bradicardie.	III
Recomandări pentru controlul frecvenței cardiace/ ablația prin cateter a FA	
Recomandări generale	
Pentru ablația FA prin cateter, se recomandă luarea în considerare a riscurilor procedurale și ale riscurilor majore pentru recurența FA, înainte de efectuarea procedurii	I
Repetarea procedurii de tip IVP ar trebui luată în considerare la pacienții cu FA recurentă cu dovada îmbunătățirii simptomatologiei după efectuarea procedurii inițiale.	IIa
Ablația prin cateter a FA după eșecul cardioversiei farmacologice	
Ablația prin cateter a FA prin procedura de IVP ar trebui luată în considerare pentru controlul ritmului cardiac, după un eșec sau intoleranța terapiei cu beta-blocant, pentru îmbunătățirea simptomatologiei și prevenirea recurențelor la pacienții cu FA paroxistică sau persistentă.	IIa
Terapia de primă linie	
Ablația prin cateter pentru IVP trebuie luată în considerare ca primă linie de tratament pentru controlul ritmului cardiac sau pentru îmbunătățirea simptomatologiei la pacienții simptomatici cu: Episoade recurente de FA paroxistică, sau	IIa
FA persistentă fără factori de risc majori pentru recurența FA ca o alternativă pentru antiaritmicele din clasa I sau III, în funcție de alegerea pacientului și a raportului risc/beneficiu.	IIb

Tehnici și tehnologii	
Crearea unor leziuni de ablație suplimentare față de IVP (zone de voltaj patologic, linii, activitate fragmentată, focare ectopice, rotori și alte) ar putea fi luate în considerare însă nu sunt bine stabilite.	IIb
Modificarea stilului de viață și strategii suplimentare pentru a crește reușita unei ablații	
Controlul strict al factorilor de risc și evitarea factorilor declanșatori ai FA sunt recomandate ca parte în strategia de menținere a ritmului cardiac.	I
Recomandări pentru managementul factorilor de risc ai AVC peri-cardioversie	
Se recomandă ca importanța aderenței și persistenței la tratamentul cu NOAC atât înainte, cât și după cardioversie să fie atent explicată pacienților.	I
La pacienții cu FA de >24 ore supuși cardioversiei, anticoagularea terapeutică ar trebui continuată cel puțin timp de 4 săptămâni, chiar și după obținerea unui ritm sinusal (după 4 săptămâni, decizia cu privire la tratamentul de lungă durată cu ACO este determinată de prezența factorilor de risc pentru accident vascular cerebral).	IIa
La pacienții cu o durată definită de AF ≤24 h și cu un risc foarte mic de accident vascular cerebral (CHA2DS2-VASc de 0 la bărbați sau 1 la femei) post-cardioversie, anticoagularea timp de 4 săptămâni poate fi omisă.	IIb
Recomandări privind gestionarea riscului de AVC periprocedural în cazul pacienților cu ablație	
La pacienții cu FA și cu factori de risc de accident vascular cerebral care nu iau ACO înainte de ablație, se recomandă ca managementul pre-procedural al riscului de accident vascular cerebral să includă inițierea anticoagularii cu urmatoarele mențiuni: Preferabil, ACO terapeutic cu 3 săptămâni înainte de ablație sau Alternativ, utilizarea ecografiei transesofagiene pentru a exclude existența trombilor în AS, înainte de ablație	I IIa
Pentru pacienții supuși ablației FA care au fost anticoagulați în scop terapeutic cu warfarină, dabigatran, rivaroxaban, apixaban sau endoxaban, efectuarea procedurii se recomandă fără a întrerupe tratamentul ACO.	I
Recomandări privind utilizarea de lungă durată a medicamentelor antiaritmice	
Pentru pacienții aflați în tratament cu sotalol se recomandă monitorizarea atentă a intervalului QTc, a potasemiei, clearance-ul creatininei cât și analizarea altor factori de risc proaritmici.	I
Pentru pacienții aflați în tratament cu flecainidă pentru controlul de lungă durată al ritmului cardiac, medicația cu rol în blocarea nodului atrio-ventricular ar trebui luată în considerare, în cazul în care este bine tolerată.	IIa
Sotalolul poate fi luat în considerare pentru controlul ritmului cardiac pe termen lung la pacienții cu funcție normală a VS sau la pacienții cu boală cardiacă ischemică, cu mențiunea că necesită monitorizarea intervalului QT, a potasemiei, a clearanceului de creatinină și a altor factori de risc proaritmici.	IIb
Recomandări privind modificările asupra modului de viață și managementul factorilor de risc și a patologiilor asociate în caz de FA	
Identificarea și gestionarea factorilor de risc și a bolilor concomitente este recomandată ca parte integrantă a tratamentului la pacienții cu FA.	I
Se recomandă modificarea stilului de viață nesănătos și terapia țintită a afecțiunilor simultane pentru a reduce severitatea simptomelor FA.	I
Screeningul privind apariția FA este recomandat la pacienții cu hipertensiune arterială.	I
Screeningul privind apariția FA este recomandat la pacienții cu sindrom de apnee în somn obstructiv.	IIa
Recomandări pentru pacienții cu FA și SCA, PCI sau boala coronariană cronică	
Recomandări pentru pacienții cu FA și SCA	
La pacienții cu FA și cu SCA care suferă un PCI necomplicat, se recomandă încetarea precoce (≤1 săptămână) a aspirinei și continuarea terapiei duale cu ACO și un inhibitor de P2Y12 (de preferință clopidogrel) timp de până la 12 luni dacă riscul de tromboză stent este scăzut sau dacă preocupările cu privire la riscul de sângerare sunt mai mari decât preocupărilor cu privire la riscul de tromboză stent, indiferent de tipul de stent utilizat.	I
Recomandări la pacienții cu FA și boală coronariană cronică în curs de PCI	
După PCI necomplicată, se recomandă încetarea precoce (≤1 săptămână) a aspirinei și continuarea terapiei duale cu ACO timp de până la 6 luni iar clopidogrelul se recomandă dacă riscul de tromboză stent este scăzut sau dacă îngrijorarea cu privire la riscul de sângerare este mai mare față de preocupările cu privire la riscul de tromboză de stent, indiferent de tipul de stent utilizat.	I
Recomandări pentru managementul sângerării active la pacienții în tratament cu ACO	
Administrarea concentratului factorilor de coagulare în cazul pacienților cu FA în tratament cu antivitamina K ce dezvoltă sângerarea în cursul tratamentului ar trebui luată în considerare.	IIa
Recomandări privind managementul FA în timpul sarcinii	
Managementul episodului acut	
La femeile însărcinate cu CMH, cardioversia ar trebui luată în considerare în cazul FA persistente.	IIa
Ibutilida sau flecainida i.v. ar putea fi luate în considerare pentru terminarea unui episod de FA în cazul pacienților stabile cu cord normal structural.	IIb

Managementul pe lungă durată (administrarea orală de medicamente)	
Flecainida, propafenona sau sotalolol ar putea fi luate în considerare pentru a preîntâmpina FA dacă tratamentul cu blocante de nod atrioventricular eșuează.	Ila
Digoxinul sau verapamilul ar trebui luate în considerare pentru controlul frecvenței cardiace dacă tratamentul cu beta-blocante eșuează.	Ila
Recomandări pentru FA post-operatorie	
Terapia de prevenire a evenimentelor tromboembolice cu ACO ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc de AVC și cu FA post-operatorie după chirurgie non-cardiacă, luând în considerare beneficiul clinic net în cazul tratamentului anticipativ cu ACO și preferințele pacientului după informarea sa corectă.	Ila
Beta-blocantele nu ar trebui utilizate de rutină pentru prevenția FA post-operatorie în cazul pacienților cu chirurgie non-cardiacă.	III
Recomandări referitoare la diferențele legate de sex în FA	
Femeilor cu FA paroxistică simptomatică sau persistentă ar trebui să li se ofere acces în timp util la terapiile de control ale ritmului cardiac, inclusiv la cablație, atunci când este cazul din motive medicale.	Ila
Recomandări privind măsurile calitative în FA	
Introducerea instrumentelor pentru măsurare calitativă a îngrijirii și identificarea oportunităților privind îmbunătățirea calității tratamentului și rezultatele în cazul pacienților cu FA ar trebui luate în considerare de către medici și de către instituțiile de sănătate.	Ila

Tabel: Modificări ale recomandărilor

Recomandări privind gestionarea integrată a FA			
2020	Clasă	2016	Clasă
Pentru a optimiza luarea în comun a deciziilor cu privire la opțiunile specifice de tratament FA luate în considerare, se recomandă ca: <ul style="list-style-type: none"> • Medicii să informeze pacienții în legătură cu avantajele/limitările și beneficiile/ riscurile asociate cu tratamentul și • Să discute cu pacientul despre greutatea potențială a tratamentului, percepția pacientului fiind importantă asupra acesteia în vederea deciziei de tratament. 	I	Plasarea pacienților într-un rol central în luarea deciziilor ar trebui luată în considerare pentru a adapta managementul la preferințele pacientului și pentru a îmbunătăți aderența la terapia pe termen lung.	Ila
Recomandări privind profilaxia evenimentelor tromboembolice la pacienții cu FA			
Pentru evaluarea riscului de sângerare, se recomandă o evaluare a riscului de sângerare bazată pe scorul de risc având ca scop identificarea factorilor de risc de sângerare nemodificabili și abordarea factorilor de risc de sângerare modificabili la toți pacienții cu FA, și pentru a identifica pacienții cu risc crescut de sângerare care ar trebui programați mai devreme și mai frecvent la controlul cardiologic.	I	Scorurile de risc pentru sângerare ar trebui luate în considerare la pacienții cu FA în tratament cu anticoagulante orale pentru a identifica factorii de risc modificabili pentru sângerări majore.	Ila
La pacienții în tratament cu antivitamină K, cu timp scăzut petrecut în fereastra terapeutică a INR-ului (TTR<70%), opțiunile recomandate sunt: <ul style="list-style-type: none"> • Schimbarea cu NOAC cu asigurarea unei complianțe bune din partea pacientului, sau • Efortul de a îmbunătăți TTR (educația/consilierea pacientului, dozări mai frecvente ale INR) 	Ila	Pacienții cu FA aflați în tratament cu AVK pot fi luați în considerare pentru tratamentul cu NOAC dacă TTR nu este bine controlat în ciuda unei bune aderențe terapeutice sau dacă există o preferință a pacientului fără contraindicații pentru NOAC (de exemplu, valva protetică).	Ilb
Recomandări pentru controlul ritmului cardiac/ ablația prin cateter a FA			
<i>Ablația prin cateter după eșecul terapiei medicamentoase</i>			
Ablația prin cateter de tip IVP este recomandată pentru controlul ritmului cardiac după un eșec sau intoleranța la clasa I sau III de antiaritmice, pentru îmbunătățirea simptomatologiei în cazul de FA recurentă la pacienții cu: <ul style="list-style-type: none"> • FA paroxistică, sau • FA persistentă fără factori de risc majori pentru recurențe, sau • FA persistentă și factori de risc majori pentru recurență. 	I	Ablația cateterică sau chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții cu FA simptomatică și persistentă refractară la terapia DAA pentru a îmbunătăți simptomatologia, luând în considerare alegerea, beneficiile și riscurile pacientului.	Ila

<i>Terapia de primă linie</i>			
<p>Ablația prin cateter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Este recomandată pentru a ameliora disfuncția de VS la pacienții cu FA, când cardiomiopia indusă de tahicardie este foarte probabilă, independent de simptomatologia pacientului. • Trebuie luată în considerare la pacienții cu FA selectați și cu IC cu FEVS scăzută, pentru a îmbunătăți supraviețuirea și a reduce spitalizarea IC. 	I	<p>Ablația cateterică a FA trebuie luată în considerare la pacienții simptomatici cu FA și IC cu FEVS scăzută pentru a îmbunătăți simptomele și funcția cardiacă atunci când se suspectează tahicardiomiopatie.</p>	IIa
	IIa		
<i>Tehnici și tehnologii</i>			
<p>Izolarea electrică completă a venelor pulmonare este recomandată în timpul tuturor procedurilor de ablație a AF.</p>	I	<p>Ablația trans-cateter trebuie să vizeze izolarea venelor pulmonare folosind ablație prin radiofrecvență sau criotermie.</p>	IIa
<p>Dacă pacientul are un istoric de flutter atrial dependent de ICT sau dacă un flutter atrial tipic este indus în timpul ablației, aplicarea unor leziuni la nivelul ICT poate fi luată în considerare.</p>	IIb	<p>Ablația flutterului atrial ar trebui luată în considerare pentru a preveni recurența acestuia, ca parte a unei proceduri de ablație a FA, dacă flutterul este documentat sau are loc în timpul ablației FA.</p>	IIa
<i>Modificarea stilului de viață și alte strategii care să îmbunătățească reușita ablației</i>			
<p>Scăderea în greutate este recomandată pacienților obezi cu FA, în particular cei care sunt candidați pentru ablație.</p>	I	<p>La pacienții obezi cu FA, scăderea în greutate împreună cu tratamentul celorlalți factori de risc trebuie luate în considerare pentru a reduce semnele și simptomele FA.</p>	IIa
Recomandări pentru managementul profilaxiei AVC peri-cardioversie			
<p>La pacienții cu FA care suferă cardioversie, NOAC sunt recomandați cu eficacitate și siguranță cel puțin similare cu warfarina.</p>	I	<p>Anticoagularea cu heparină sau NOAC trebuie inițiată cât mai curând posibil înainte de fiecare cardioversie a FA sau a unui flutterului atrial.</p>	IIa
Recomandări pentru managementul profilaxiei AVC peri-ablație trans cateter			
<p>După ablația trans cateter, sunt recomandate următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagularea cu warfarină sau cu un NOAC trebuie continuată cel puțin două luni post-ablație, și • Continuarea pe termen lung a anticoagularii sistemice, dincolo de 2 luni după ablație, se bazează pe factorii de risc ai accidentului vascular cerebral ai pacientului și nu pe succesul sau eșecul aparent al ablației. 	I	<p>Toți pacienții trebuie să primească anticoagulare orală timp de cel puțin 8 săptămâni după ablația trans cateter.</p>	IIa
Recomandări pentru utilizarea de lungă durată a medicamentelor antiaritmice			
<p>Amiodarona este recomandată pentru controlul ritmului pe termen lung la toți pacienții cu FA, inclusiv la cei cu fracția de ejeție scăzută. Cu toate acestea, datorită toxicității sale extracardiacă, ar trebui luate în considerare mai întâi alte medicamente antiaritmice, ori de câte ori este posibil.</p>	I	<p>Amiodarona, deși este cea mai eficientă în prevenirea recidivelor FA în comparație cu alte AA, are frecvente efecte toxice extracardiacă care cresc în intensitatea odată cu expunerea la aceasta, motiv pentru care ar trebui luate în considerare mai întâi alte AA.</p>	IIa
Recomandări pentru intervenții asupra stilului de viață și gestionarea factorilor de risc și a bolilor concomitente la pacienții cu FA			
<p>Se recomandă un control bun al TA la pacienții cu FA și hipertensiune arterială pentru a reduce recurențele FA și riscul de accident vascular cerebral și sângerare.</p>	I	<p>Controlul TA trebuie luat în considerare la pacienții cu hipertensiune arterială și anticoagulare pentru a reduce riscul de sângerare.</p>	IIa
<p>Activitatea fizică ar trebui luată în considerare pentru a ajuta la prevenirea incidenței sau reapariției FA, cu excepția exercițiului fizic excesiv de îndurată, care poate promova FA.</p>	IIa	<p>Activitatea fizică regulată, de intensitate moderată, este recomandată pentru a preveni FA. Sportivilor de performanță trebuie să li se prezinte existența riscului de apariție a FA în cazul activității fizice intense, susținute.</p>	I
<p>Gestionarea optimă a SASO poate fi luată în considerare, pentru a reduce incidența, progresia, recidiva și simptomele FA.</p>	IIb	<p>Tratamentul SASO ar trebui optimizat pentru a reduce recurențele AF și pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentului FA.</p>	IIa
Recomandări pentru prevenirea AVC la pacienții cu FA după HIC			
<p>La pacienții cu FA cu risc crescut de accident vascular cerebral ischemic (re)inițierea ACO, de preferință NOAC față de AVK, la pacienții eligibili, trebuie luată în considerare după consultul în prealabil cu un neurolog, după:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIC după un traumatism • HIC spontan (hemoragie subdurală, subarahnoidiană sau intracerebrală), după calcularea raportului risc-beneficiu 	IIa	<p>La 4-8 săptămâni de la o HIC, anticoagularea orală poate fi reluată la pacienții cu FA, cu condiția să fie tratată sau controlată cauza sângerării sau factorul de risc relevant.</p>	IIb

Recomandări pentru FA post-operatorie

Terapia ACO pe termen lung pentru prevenirea evenimentelor trombo-embolice poate fi luată în considerare la pacienții cu risc de accident vascular cerebral și FA postoperatorie după o intervenție chirurgicală cardiacă, având în vedere beneficiul clinic al terapiei cu ACO și preferințele pacientului.

IIb

Anticoagularea pe termen lung trebuie luată în considerare la pacienții cu FA după o intervenție chirurgicală cardiacă cu risc de accident vascular cerebral, ținându-se cont și de riscul de sângerare.

IIa

AA = medicație antiaritmică; FA = fibrilație atrială; TA = tensiune arterială; ICT = istm cavo-tricuspidian; IC cu FEVS scăzută = insuficiență cardiacă cu fracție de efecție scăzută; HIC = hemoragie intracraniană; INR = international normalized ratio; VS = ventriculul stâng; FEVS = fracția de efecție a ventriculului stâng; NOAC = anticoagulante orale non-antivitamina K; ACO = anticoagulare orală; IVP = izolarea venelor pulmonare; TTR = timp în ținta terapeutică; AVK = antagonist de vitamina K.

^a Clasa recomandării.

3. DEFINIȚIA ȘI DIAGNOSTICUL FIBRILAȚIEI ATRIALE

3.1. Definiție

3.2. Criterii de diagnostic pentru fibrilația atrială

Diagnosticul FA necesită documentarea ritmului cardiac pe electrocardiogramă (ECG). Prin convenție, un episod durată de cel puțin 30 de secunde este diagnostic pentru FA clinică.

Tabelul 3. Definiția fibrilației atriale

Definiție	
FA	Tahiaritmie supraventriculară cu activitate electrică atrială neordonată având ca rezultat pierderea contracției atriale. <i>Caracteristicile electrocardiografice ale FA cuprind:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Intervale R-R neregulate (când conducerea atrioventriculară nu este afectată) • Absența undelor P • Activitate atrială neregulată
	Termeni utilizați în mod curent
FA clinică	FA simptomatică sau asimptomatică este documentată cu ajutorul ECG. Durata minimă a unui ECG pentru a stabili diagnosticul de FA clinică este de 30 de secunde sau un întreg ECG în 12 derivații. ^{1,2}
Episoade de frecvență atrială înaltă (AHRE), FA subclinică	Se referă la persoanele fără simptome atribuite FA, la care FA clinică NU este detectată anterior (adică nu există o înregistrare ECG prealabilă care să documenteze FA), vezi și secțiunea 3.3. AHRE - evenimente care îndeplinesc criteriile pentru AHRE și care sunt detectate de dispozitivele electrice implantabile cardiac (DEIC) cu ajutorul unui cablu atrial care permite monitorizarea continuă a ritmului atrial și stocarea urmărilor acestuia. AHRE înregistrate de către dispozitivele electrice implantabile trebuie inspectate vizual, deoarece unele AHRE pot fi artefacte electrice / rezultate fals pozitive. FA subclinică include AHRE confirmate a fi FA, FLA sau tahiaritmie atrială, sau episoade de FA detectate pe un monitor intracardiac sau pe un monitor portabil și confirmată prin analiza vizuală a electrogramelor intracardiac sau a unui ritm înregistrat pe ECG.

Frecvența cardiacă pentru AHRE este ≥ 175 bpm în cazul dispozitivelor programate, în timp ce pentru FA subclinică nu există o limită de frecvență specifică.

Criteriul pentru durata AHRE este de obicei setat la ≥ 5 min (în principal pentru a reduce timpul înregistrărilor de artefacte), în timp ce o gamă largă de praguri de detecție pentru FA subclinică (de la 10-20 secunde până la >24 ore) este raportată că duce la asocierea FA subclinică cu tromboembolismul. Durata raportată se referă fie la cel mai lung episod unic, fie, mai frecvent, la durata totală a AHRE / AF subclinică din timpul perioadei de monitorizare specificată.

Deși nu sunt complet identici, termenii AHRE și FA subclinică sunt adesea folosiți în mod interschimbabil (în acest document, termenul combinat AHRE / FA subclinică va fi folosit din considerente practice)³⁻⁵. În contextul în care există un volum important de dovezi clinice de calitate înaltă provenind din RCT-uri cu privire la managementul FA "clinică" (respectiv, documentarea ECG a FA era un criteriu de includere obligatoriu pentru acele RCT-uri), informațiile privitoare la managementul optimal al AHRE / FA subclinică lipsesc. Din acest motiv, AF este descrisă în prezent ca fie „clinică”, fie „AHRE / subclinică”, în așteptarea rezultatelor mai multor trialuri randomizate în curs menite să răspundă întrebării cu privire la managementul AHRE/AF subclinică.

AHRE = episoade de frecvență înaltă atrială; FA = fibrilație atrială; FLA = flutter atrial; ECG = electrocardiogramă; TA = tahicardie atrială; bpm = bătăi pe minut; DEIC = dispozitive electronice implantabile cardiace; RCT = trial prospectiv randomizat tip control.

Recomandări pentru diagnosticul FA

Recomandări	Clasă	Nivel
Monitorizarea ECG este necesară pentru stabilirea diagnosticului de FA. Un ECG standard în 12 derivații sau o singură derivație a cărei înregistrare să dureze ≥30 s care să edifice prezența unui ritm cardiac fără unde P decelabile, interval RR neregulat (când conducerea AV nu este afectată) este diagnostic pentru FA clinică.	I	B

FA = Fibrilație atrială; ECG = electrocardiogramă.

3.3. Diagnosticul episoadelor de frecvență înaltă atrială/ FA subclinică

Tipuri variate de device-uri implantate sau de dispozitive de urmărire permit detecția episoadelor de frecvență înaltă atrială (AHRE)/ FA subclinică (Figura 1)³.

O scurtă monitorizare prin ECG face ca detectarea unui AHRE/ FA subclinică să fie mai puțin probabilă. Când AHRE/ FA subclinică este detectată de un device, se recomandă studierea electrogramelor stocate / benzilor de ritm ECG pentru a exclude artefacte sau alte cauze de detectare anormală.^{8,9}

4. EPIDEMIOLOGIE

FA este cea mai răspândită aritmie cardiacă în rândul adulților 10 (Figura 2, în partea de sus). FA este asociată cu o înaltă mortalitate și morbiditate, reprezentând o povară semnificativă pentru pacienți, societate și sistemul de sănătate. (Figura 2, în partea de jos) (Secțiune suplimentară 1).

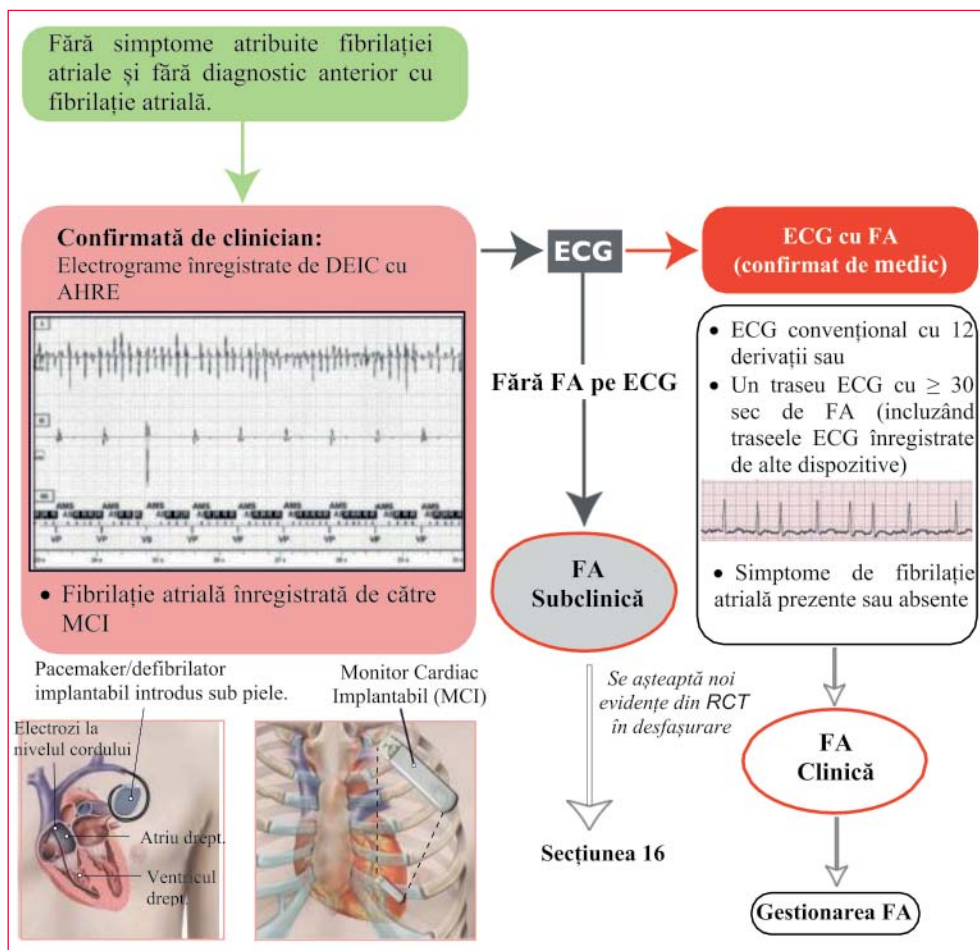


Figura 1 Diagnosticul AHRE / FA subclinică. DEIC-urile cu o sondă atrială pot monitoriza ritmul atrial și pot stoca înregistrările. MCI-urile nu au sonde intracardiace, dar monitorizează continuu activitatea electrică cardiacă prin înregistrarea și analiza unui ECG de suprafață bipolară cu un singur cablu pe baza unui algoritm specific. Imagine din stânga jos: stimulator cardiac cu o sondă în atriu drept și o sondă ventriculară în vârful ventriculului drept. În plus față de stimularea la oricare dintre situsuri, aceste sonde pot simți activitatea în camera cardiacă respectivă. Dispozitivul poate detecta, de asemenea, evenimente preprogramate, cum ar fi AHRE. Imagine din partea dreaptă jos: MCI subcutanat: aceste dispozitive nu au sonde intra-cardiace și în esență înregistrează un singur ECG de suprafață bipolar, cu algoritmi încorporați pentru detectarea AHRE sau FA. FA = fibrilație atrială; AHRE = episod atrial cu frecvență ridicată; DEIC = dispozitiv electronic implantabil cardiac; ECG = electrocardiogramă; MCI = monitor cardiac implantabil; RCT = studiu clinic randomizat.

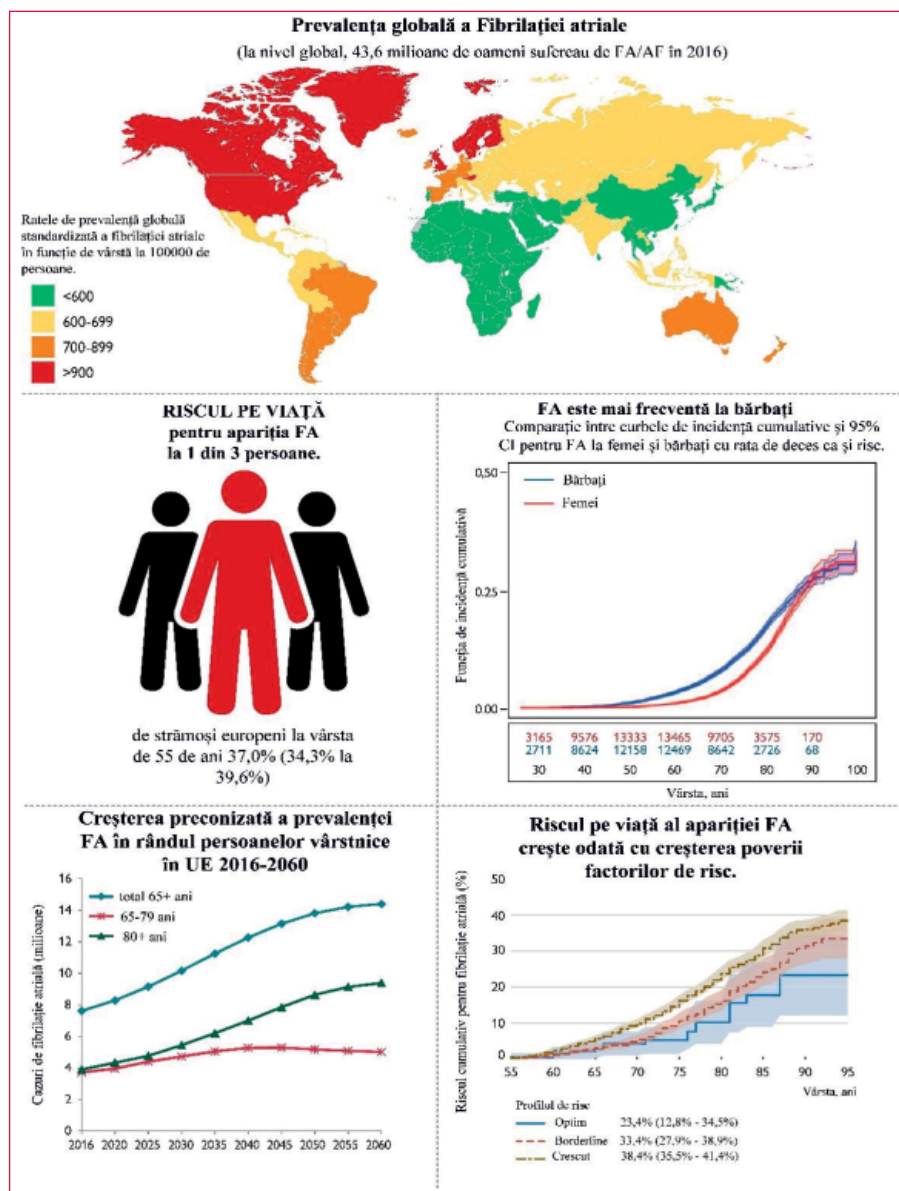


Figura 2 Diagnosticul AHRE / FA subclinică. DEIC-urile cu o sondă atrială pot monitoriza ritmul atrial și pot stoca înregistrările. MCI-urile nu au sonde intracardiace, dar monitorizează continuu activitatea electrică cardiacă prin înregistrarea și analiza unui ECG de suprafață bipolară cu un singur cablu pe baza unui algoritmul specific. Imagine din stânga jos: stimulator cardiac cu o sondă în atriu drept și o sondă ventriculară în vârful ventriculului drept. În plus față de stimularea la oricare dintre situsuri, aceste sonde pot simți activitatea în camera cardiacă respectivă. Dispozitivul poate detecta, de asemenea, evenimente preprogramate, cum ar fi AHRE. Imagine din partea dreaptă jos: MCI subcutanat: aceste dispozitive nu au sonde intra-cardiace și în esență înregistrează un singur ECG de suprafață bipolară; cu algoritmi încorporați pentru detectarea AHRE sau FA. FA = fibrilație atrială; AHRE = episod atrial cu frecvență ridicată; DEIC = dispozitiv electronic implantabil cardiac; ECG = electrocardiogramă; MCI = monitor cardiac implantabil; RCT = studiu clinic randomizat.

Prevalența estimată pentru FA în rândul adulților este între 2-4%¹⁰, cu o creștere de două- trei ori¹¹ datorată creșterii speranței de viață^{12,13} în populația generală, alături de intensificarea căutărilor pentru FA nedagnosticată.¹⁵

Îmbătrânirea reprezintă un factor de risc pentru FA alături de comorbidități precum hipertensiunea (HTA), diabetul zaharat (DZ), insuficiența cardiacă

(IC), boala cronică renală (BCR)²¹, boala cardiacă ischemică (BCI), obezitatea, sindromul de apnee în somn obstructivă (SASO)²²⁻²⁶; factorii de risc modificabili sunt de asemenea foarte importanți în progresia și dezvoltarea FA.^{27,28} (Figura 3). Pe aceleași grupe de vârstă, incidența și prevalența sunt mai mici în rândul femeilor, raportat la bărbați și de asemenea la non-caucazieni raportat la caucazieni.^{10,14-20}

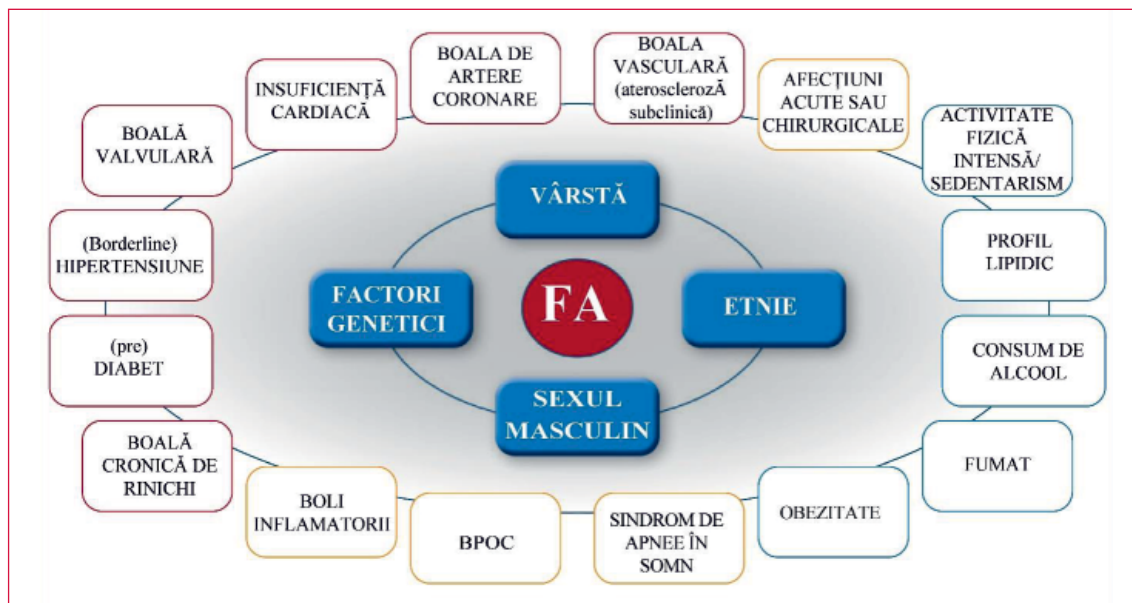


Figura 3 Rezumatul factorilor de risc pentru FA dobândită^{10,22,33,35-72} (Tabelul suplimentar 1 pentru lista completă). FA = fibrilație atrială; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică.

O estimare anterioară a riscului de FA ce sugera o incidență de 1 din 4 indivizi 29-30 a fost recent revizuită, indicând actualmente o incidență de 1 la 3 din persoanele ce au atins vârsta de 55 ani.^{31,32}

Durata de viață la pacienții cu FA depinde de vârstă, profilul genetic, și multiplele comorbidități.^{10,33,34}

S-a observat că un control precoce al factorilor de risc pentru FA are un efect benefic asupra bolii cât și asupra ratei de mortalitate. (Figura 3, în partea de jos 31).

4.1. Predicția incidenței fibrilației atriale

Identificarea persoanelor cu risc mai mare de a dezvolta FA ar putea facilita direcționarea intervențiilor preventive și a programelor de screening utile în detectarea precoce a FA; un exemplu ar fi pacienții cu risc ridicat precum pacienții post-AVC.⁷³ Diverse scoruri predictive pentru FA cu debut recent au fost propuse (Tabelul 2 Suplimentar), dar niciunul nu este utilizat pe scară largă în practica clinică.

4.2. Fiziopatologia fibrilației atriale

Există o interacțiune complexă între diverși factori declanșatori și un anumit substrat, în cele din urmă rezultând apariția FA (Supliment Figura 1).

5. CARACTERISTICILE CLINICE ALE FIBRILAȚIEI ATRIALE

Prezentarea clinică a FA și ale consecințelor legate de FA pot fi interpretate în figura 4 (vezi și Suplimentul secțiunii 2 și Suplimentul din tabelul 1).

6. SUBTIPURILE FIBRILAȚIEI ATRIALE, ÎNCĂRCĂTURA ȘI PROGRESIA

6.1. Clasificarea fibrilației atriale

Au fost propuse diferite clasificări ale FA, dar, în mod tradițional, se disting cinci tipare de FA, pe baza prezentării, duratei și întreruperii spontane ale episoadelor de FA (Tabel 4).¹⁴³

La pacienții care prezintă atât episoade de FA paroxistică, cât și episoade de FA persistentă, tipul predominant ar trebui utilizat pentru stabilirea clasificării.

Cu toate acestea, modelele de FA determinate clinic nu corespund cu încărcătura FA măsurată cu ajutorul ECG.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

O altă clasificare a FA este dată de prezența simptomelor (FA asimptomatică diagnosticată cu ajutorul ECG în 12 derivații) sau de modalitatea de dobândire a FA (ex. FA postoperatorie, vezi secțiunea 11.19). Clasificarea FA în funcție de complexitatea mecanismelor fiziopatologice din spatele FA poate oferi indicații în ceea ce privește managementul cazului, în schimb lipsesc dovezile utilizării clinice ale unei astfel de clasificări (Tabel 3 suplimentar). Termeni care nu mai sunt utilizați pentru descrierea FA se pot regăsi în tabelul 4. Recomandările privind managementul FA nu sunt bazate pe patternul temporal al FA, excepție făcând cazurile convertite la ritm sinusal.^{143,149,150}

Este puțin probabil să poată fi propusă o clasificare simplă, care să cuprindă toți factorii relevanți pentru managementul, monitorizarea, factorii de risc, tra-

Table 4. Clasificarea FA

Modelul FA	Definiție
Nou (Prima dată) diagnosticată	FA nu a fost diagnosticată înainte, indiferent de durata acesteia sau de prezența / severitatea simptomelor legate de FA.
Paroxistică	FA care se încheie spontan sau cu intervenție în maxim 7 zile de la debut.
Persistentă	FA care are o durată mai mare de 7 zile, incluzând episoadele convertite (medicamentose sau electrice) după ≥7 zile.
FA persistentă de lungă durată	FA continuă având o durată de >12 luni în momentul în care s-a decis adoptarea unei strategii pentru controlul ritmului.
Permanentă	FA care este acceptată de pacient și medic și pentru care nu va mai fi efectuată nicio încercare de restabilire / menținere a ritmului sinusal. FA permanentă reprezintă mai degrabă o atitudine terapeutică a pacientului și a medicului decât un atribut fiziopatologic al FA, iar termenul nu trebuie utilizat în contextul unei strategii de control al ritmului cu medicament antiaritmice, terapie sau ablație. În cazul în care ar fi adoptată o strategie de control al ritmului, aritmia ar fi reclasificată ca „persistentă de lungă durată”.
Terminologie care ar trebui abandonată	
FA izolată	Descrisă istoric. Înțelegerea fenomenelor fiziopatologice asupra FA arată că la fiecare pacient este prezentă o cauză. Prin urmare, acest termen este potențial confuz și ar trebui abandonat. ¹⁴⁷
FA valvulară / non-valvulară	Diferențiază pacienții cu stenoză mitrală moderată / severă și cei cu valvă(e) cardiacă protetică mecanică de alți pacienți cu FA, dar utilizarea acestor termeni poate crea confuzii ¹⁴⁸ și nu trebuie utilizați.
FA cronică	Are definiții variabile, iar acest termen nu trebuie utilizat pentru a descrie populațiile de pacienți cu FA.

FA=fibrilație atrială.

tamentele de ultimă generație și complexitatea FA. Cu toate acestea, în ultima perioadă a fost formulată o clasificare a FA, orientată pe domenii specifice de tratament, respectiv pe prognosticul FA la pacienții diferiți.¹⁵¹

O astfel de abordare, așadar, este utilă prin faptul că simplifică evaluarea FA la orice nivel de îngrijire medicală și facilitează comunicarea din rândul medicilor, deciziile de tratament și managementul optim al pacienților cu FA.

Schema 4S-FA propusă (riscul de “Stroke” (AVC), Severitatea simptomelor, Severitatea încărcăturii/poverii FA, Severitatea Substratului) include 4 domenii importante când vine vorba de FA. (Figura 5).¹⁵¹

Instrumentele / clasificările de evaluare relevante utilizate în prezent, (riscul de AVC, scorul dat de

simptomatologie, factorii clinici, modalități imagistice, etc.) pot fi cu ușurință utilizate în continuare, dar 4S-FA are un potențial mai mare în ceea ce privește posibilitatea de tratament ghidat de noile tehnologii. Având în vedere termenii folosiți în schema 4S-FA, caracterizarea structurată a pacienților cu FA folosind 4S-FA poate oferi informații prognostice, dar utilitatea clinică și prognostică necesită validare cu ajutorul unor cohorte mai mari de pacienți.

6.2. Definiția și evaluarea încărcăturii dată de fibrilația atrială

Termenul de încărcătură/povară se referă la aspecte diferite ale FA (epidemiologic, economic).¹⁴⁴ În ceea ce privește monitorizarea continuă realizată cu ajutorul dispozitivelor, încărcătura FA este în prezent definită ca timpul total petrecut în FA / AHRE / fibrilație atrială subclinică pe parcursul unei perioade de monitorizare specifice (de exemplu într-o zi).

Încărcătura clinică a FA poate fi determinată de rutină prin tiparul temporal al FA (Tabel 4) și, de asemenea, prin monitorizarea intermitentă ECG. Deși încărcătura FA nu este ușor de cuantificat, aceasta se corelează cu riscul de IC, și de asemenea cu creșterea mortalității de orice cauză, în timp ce asocierea cu calitatea vieții este mult mai complexă. Un studiu clinic randomizat controlat (RCT) publicat recent arată un risc mult mai mic de evenimente tromboembolice în cazul pacienților cu FA paroxistică,¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ anticoa-

Recomandări pentru caracterizarea structurată a FA

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Caracterizarea structurată a FA, care include evaluarea clinică a riscului de accident vascular cerebral, simptomatologia, povara FA și evaluarea substratului FA, ar trebui luată în considerare la toți pacienții cu FA, pentru a simplifica evaluarea acestora, stabilirea managementului terapeutic și facilitarea gestionării optime. ¹⁵¹	IIa	C

FA=fibrilația atrială

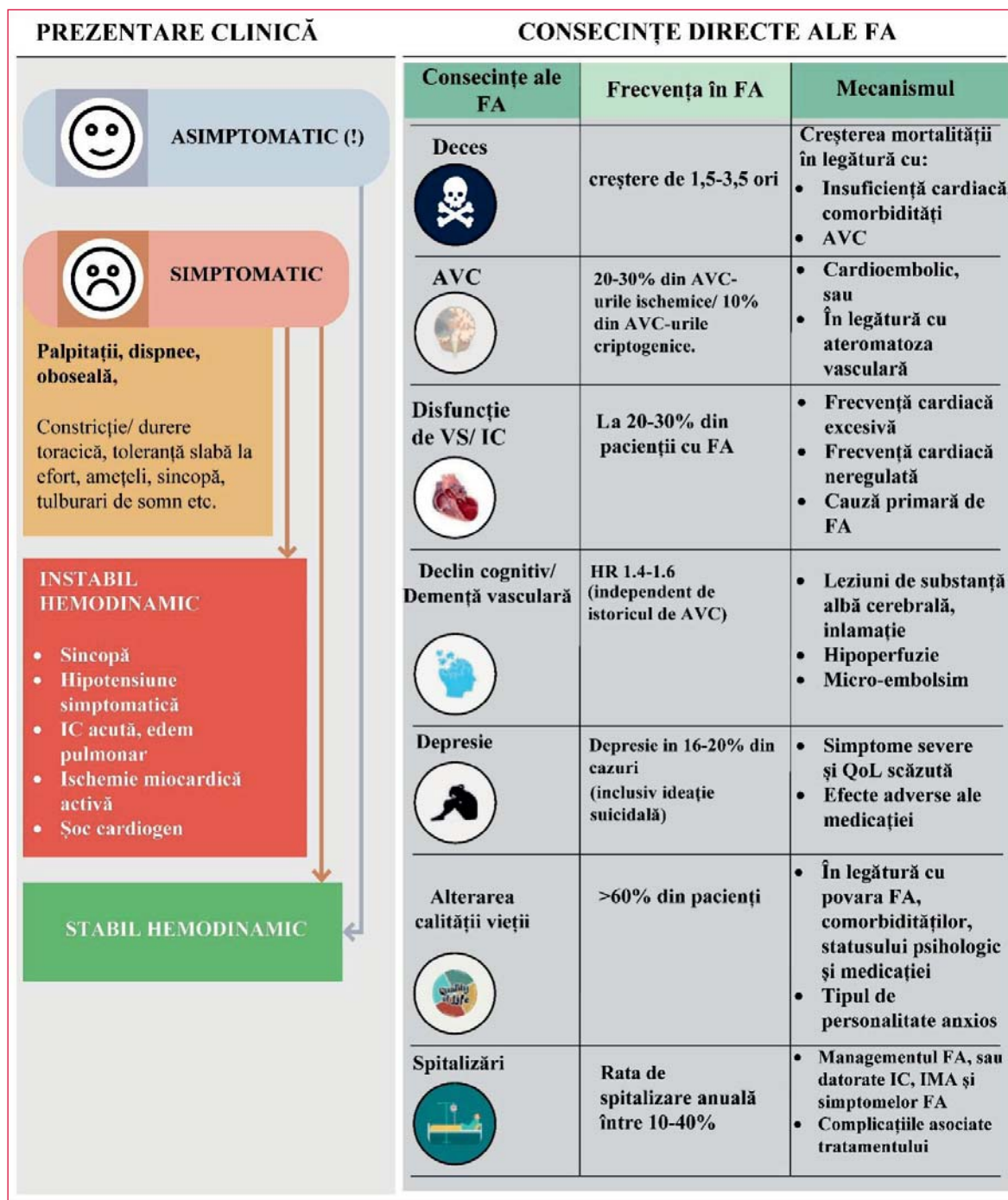


Figura 4 Prezentarea clinică a FA și a consecințelor acesteia.^{10,31,74-140} FA = fibrilație atrială; IC = insuficiență cardiacă; HR = hazard ratio; VS = ventriculul stâng; IM = infarct miocardic; QoL = calitatea vieții.

gulați în comparație cu pacienții cu FA permanentă, în timp ce datele observaționale sunt contradictorii. Între pacienții non-anticoagulați un risc mai mic de evenimente tromboembolice l-au avut pacienții cu FA paroxistică.¹⁵⁶ Încărcătura clinică a FA poate influența răspunsul la terapia de control a ritmului cardiac.^{164,165} Prezența unui episod de FA >6 h pe săptămână a fost

asociată cu creșterea mortalității, mai ales în rândul femeilor.¹⁶

Dovezile disponibile în ceea ce privește încărcătura FA și clinica FA nu sunt suficiente pentru ghidarea tratamentului și nu ar trebui să reprezinte un argument major în decizia terapeutică. Managementul factorilor de risc cardiovasculari modificabili/ comorbidităților, pare să reducă încărcătura dată de FA (secțiunea 10.3).

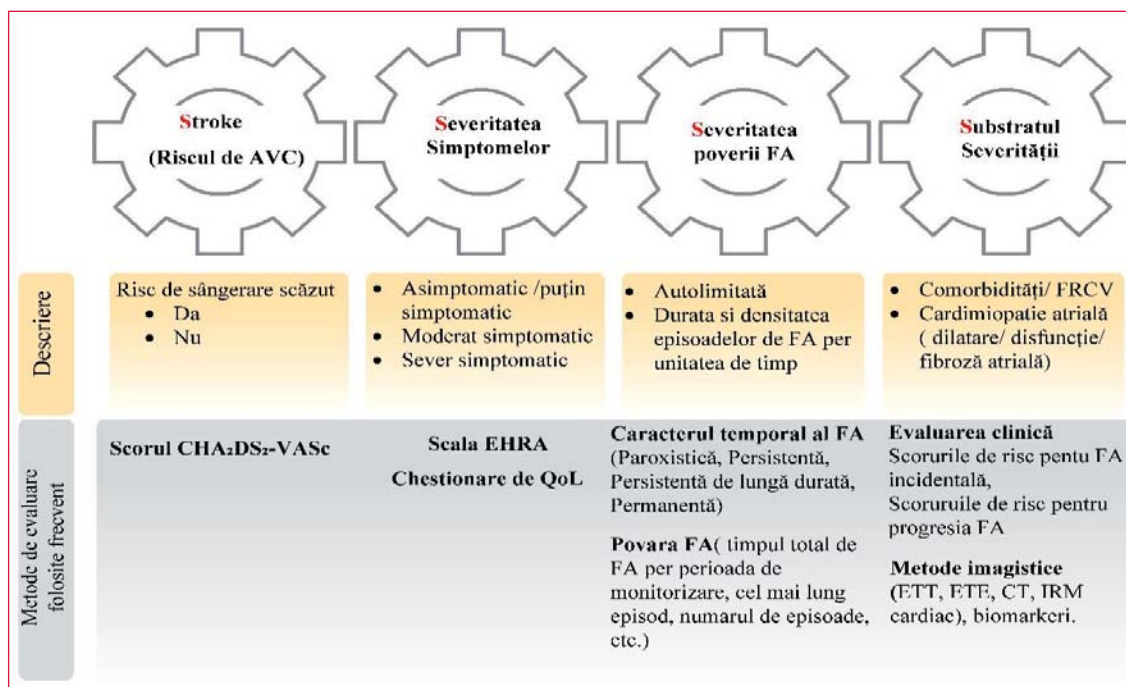


Figura 5 Schema 4S-AF ca exemplu de caracterizare structurată a FA. 151 FA = fibrilație atrială; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârstă 65-74 ani, categorie de sex (feminin); CT = tomografie computerizată; EHRA = European Heart Rhythm Association; LA = atriul stâng; IRM = imagistica prin rezonanță magnetică; QoL = calitatea vieții; ETE = ecocardiografie transoesofagiană; ETT = ecocardiografie transtoracică.

6.3. Progresia fibrilației atriale

Tranziția de la FA paroxistică la FA permanentă (sau de la forma subclinică către forma clinică)^{154,167-169} este caracterizată de avansarea remodelării atriale sau de agravarea cardiomiopatiei atriale.^{170,171} Evaluarea progresiei FA depinde de durata monitorizării și de substratul subiacent. Raportările anuale ale tranziției de la FA paroxistică înspre FA permanentă arată o progresie de <1-15% (până la 27-36% în studii cu urmărire >10 ani).^{172,173} Factorii de risc ai progresiei FA sunt vârsta, hipertensiunea, BCR, boala pulmonară cronică, DZ, IC, antecedente de AVC, mărimea atriului stâng (AS). Vârstele avansate sunt corelate cu FA permanentă, diferiți factori declanșatori putând juca, de asemenea, un rol în ceea ce privește progresia bolii. Trecerea de la FA paroxistică la FA permanentă este asociată de asemenea cu evenimente cardiovasculare importante, cu spitalizarea și decesul, dar nu este clar dacă progresia FA este un factor determinant al prognosticului sever sau mai degrabă un marker al unei boli / substrat progresiv.^{82,117,154}

7. SCREENINGUL PENTRU FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Multiplii factori (ex. creșterea prevalenței FA, diagnosticarea FA după un AVC în 10% din totalul cazurilor, prevalența crescută a FA asimptomatice, posibilitatea de prevenție asupra AVC ischemic în cazul tratamentului și diagnostiului corect al FA) au declanșat inițiativele internaționale de implementare a screeningului pentru FA în practica curentă.

FA asimptomatică a fost asociată independent cu un risc crescut de AVC și mortalitate crescută, comparabilă cu mortalitatea din FA simptomatică.^{82,117,127,183} Date obținute din studii în ceea ce privește diagnosticul incidental al FA sunt mai aproape de aproximarea riscului real de AVC și deces, pentru că întârzierea tratamentului pentru a cuantifica modificările în timp ale bolii încalcă normele de etică. Studii observaționale sugerează că rezultatele tratamentului administrat pacienților cu FA descoperită accidental sunt similare cu rezultatele tratamentului administrate la pacienții cu FA detectată la controlul de rutină¹⁸³, favorizând astfel screeningul FA.

Deși FA se pliază pe ideea de boală ce necesită un screening regulat¹⁸⁴, date din trialuri clinice randomizate de tip control (RCT) care să confirme beneficiul screeningului FA și care să informeze care ar fi programele de screening optimale sunt puține^{185,186}. Tehnologia actuală reprezentată de dispozitivele inteligente (ex. “smartwatch”) poate reprezenta o soluție

în ceea ce privește screeningul FA, având în vedere faptul că sunt niște opțiuni practice și ieftine.

7.1. Unelte de screening în FA

Sistemele folosite pentru screeningul FA sunt arătate în Tabelul 5 și Figura 6.

Tehnologiile mobile de sănătate se dezvoltă rapid pentru detectarea FA și pentru alte scopuri (>100000



Figura 6 Sisteme utilizate pentru screeningul FA. Palparea pulsului, monitoare de TA automate, dispozitive ECG cu un singur cablu, dispozitive cu fotopletismografie, alți senzori (folosind seismocardiografie, accelerometre și giroscop etc.) utilizate în aplicații pentru smartphone-uri, benzi de mână și ceasuri. Detectarea intermitentă a FA cu ajutorul ceasului inteligent este posibilă prin înregistrări de fotopletismografie sau ECG. Ceasurile inteligente și alte „dispozitive portabile” pot măsura pasiv pulsul de la încheietura mâinii folosind un senzor optic pentru fotopletismografie și avertizând consumatorul cu privire la o neregularitate a pulsului (pe baza unui algoritm specific pentru detectarea FA analizând neregularitatea și variabilitatea pulsului).^{172,173,188-196} FA = fibrilație atrială; TA = tensiunea arterială; ECG = electrocardiogramă.

aplicații mHealth și ≥400 monitoare de activitate portabile sunt disponibile în prezent)¹⁹⁷. Este necesară precauție în utilizarea lor clinică, deoarece multe nu sunt validate clinic. Câteva studii au evaluat detectarea FA folosind ceasuri inteligente^{198,199}, deschizând astfel noi perspective pentru screeningul FA în anumite populații la risc. Învățarea automată și inteligența artificială pot fi capabile să identifice indivizii cu episoade FA anterioare dintr-o înregistrare ECG cu ritm sinusal²⁰⁰, ceea ce ar fi o descoperire tehnologică majoră în detectare FA.²⁰⁰

Studiul Apple Heart din SUA a cuprins un număr de 419297 utilizatori de smartwatch-uri autoînscrise, având o vârstă medie de 40 ani. Dintre aceștia un număr de 0,5% au primit notificări privind înregistrări ale unor pulsuri neregulate (0,15% aveau vârste <40 ani, 3,2% până la 65 ani). Monitorizarea ulterioară cu ajutorul unui Holter ECG a documentat prezența FA la 34% dintre participanții studiului. Studiul Huawei Heart a inclus 187912 persoane (cu o vârstă medie de 35 ani, 86,7% bărbați), iar 0,23% dintre aceștia au primit o notificare care suspectă FA. Din cei urmăriți 87% au fost confirmați cu FA, valoarea predictivă pozitivă a semnalelor fotopletismografice fiind de 91,6%. Dintre cei cu FA identificată, 95,1% au intrat într-un program de management al FA utilizând o aplicație mobilă.

Când FA este detectată cu ajutorul unui aparat de screening, inclusiv dispozitive mobile sau smartwatch-uri, o înregistrare ECG într-o derivație care să dureze ≥30 s sau un ECG în 12 derivații trebuie să confirme existența FA, stabilind așadar diagnosticul final de FA. Când detectarea FA nu este bazată pe o înregistrare ECG sau există incertitudine în ceea ce privește ECG-ul furnizat de un dispozitiv, diagnosticul trebuie confirmat cu ajutorul ECG de suprafață, putând fi nevoie chiar de înregistrarea de tip Holter ECG.

Datele din Tabelul 5 ar trebui interpretate cu atenție deoarece evaluarea sensibilității și specificității în multe studii s-a bazat pe cohorte observaționale mici, cu un risc substanțial de eroare cauzată de proble-

ma selectării semnalului. Din fericire, există o evoluție continuă a algoritmilor și tehnologiilor disponibile pentru dispozitivele comerciale. Două meta-analize recente au raportat că screening-ul pentru FA utilizând un ECG nu ar detecta mai multe cazuri decât ar fi screening-ul prin palparea pulsului.²¹⁵

7.2 Tipuri și strategii de screening

Screeningul pentru FA utilizat în mod curent se referă la îndreptarea atenției către grupe speciale de pacienți, cum ar fi cei cu vârstă peste 65 ani sau cei cu un risc crescut de AVC și cuprinde utilizarea ECG. Frecvența adecvată de monitorizare utilizând ceasurile sau telefoanele inteligente nu este bine definită. Asistența medicală primară, farmaciile sau screeningul comun utilizat cu prilejul diferitelor evenimente sunt utile în ceea ce privește screeningul pacienților.^{172,173} Per total, nu a fost o diferență semnificativă între screeningul oportunist vs sistematic, dar s-a observat o netă superioritate a urmării regulate în comparație cu screeningul unic.²¹⁵ În urma depistării unui caz cu ajutorul screeningului FA, este foarte important să se confirme existența aritmiei, pentru a oferi un management conform recomandărilor de ghid.

7.3 Riscuri și beneficii în cazul screeningului fibrilației atriale

Potențialele avantaje și dezavantaje date de detectarea FA nediagnosticsate până în momentul screeningului, sunt prezente în figura 7.¹⁷³ Screeningul FA poate de asemenea să pună în evidență cazurile manageriate defectuos.²¹⁷ Înregistrarea intermitentă a ECG a crescut rata de detectare a FA de patru ori. În the REHEARSE-AF (*REmote HEArt Rhythm Sampling using the AliveCor heart monitor to scrEen for Atrial Fibrillation*), un studiu clinic randomizat de tip control ce utilizează smartphone/ înregistrarea ECG cu o singură derivație cu ajutorul tabletei de două ori pe săptămână, comparat cu asistența medicală primară, a crescut de 3,9 ori rata de detecție a FA la pacienții cu vârsta peste 65 ani. Oferirea completă și corectă a informațiilor, dar și conducerea unor programe de screening, reduce

Tabel 5. Sensibilitatea și specificitatea diferitelor modalități de screening al FA, ECG în 12 derivații considerându-se standardul de aur.¹⁷³

Sensibilitate	Specificitate		
Măsurarea pulsului ²⁰³		87-97%	70-81%
Aparate automate de măsurare a TA ²⁰⁴⁻²⁰⁷		93-100%	86-92%
ECG cu o singură derivație ²⁰⁸⁻²¹¹		94-98%	76-95%
Aplicații pentru smartphone ^{188,189,191,195,212,213}		91,5-98,5%	91,4-100%
Ceasuri inteligente ^{196,198,213,214}		97-99%	83-94%

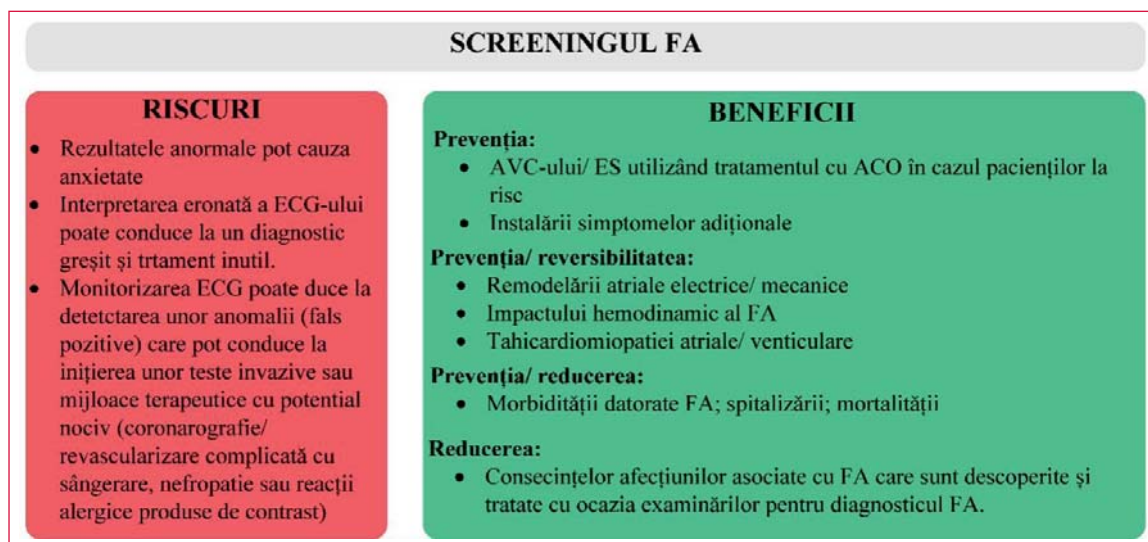


Figura 7 Beneficiile potențiale și riscurile de screening pentru FA. FA = fibrilație atrială; AVC = accident vascular cerebral; ECG = electrocardiogramă; ACO = anticoagulant oral.

anxietatea pacienților indusă de suspiciunea anormalității.

7.4 Cost-eficiența screeningului fibrilației atriale

Costurile medicale mai mari legate de FA justifică strategiile de identificare și tratare a FA nedagnosticată.²¹⁹ Screen-ingul oportunist este asociat cu un cost mai mic decât în cazul screeningului sistematic.¹⁷³

Alegerea corectă a tipului de screening este importantă²²⁰, fiind de asemenea important de știut faptul că există o balanță pozitivă în ceea ce privește raportul cost-eficiență în cazul screeningului de tip palpăre puls, dispozitive de purtat ce înregistrează ECG, și telefoane cu înregistrare a pulsului cu ajutorul pletismografiei. Atât screeningul sistematic cât și screeningul oportunist sunt mult mai eficiente decât medicina primară în cazul pacienților peste 65 ani.¹⁴⁹¹

7.5. Screeningul în populația cu risc înalt

7.5.1. Vârșnicii

Riscul FA (de multe ori asimptomatică), respectiv riscul de AVC cresc cu vârsta,^{82,127,221} justificând astfel screeningul FA în cazul bătrânilor. Screeningul oportunistic al FA pare să fie important în cazul populației în vârstă (peste 65 ani), unealta folosită fiind ECG-ul utilizat intermitent, de 2 ori pe săptămână.²²³ În urma palpării pulsului și / sau înregistrării ECG pe termen scurt la vârstnici (≥65 ani) s-a obținut o prevalență FA de 4,4%, dintre care un procent de 1,4% nu a fost diagnosticată anterior, cifre ce sugerează necesitatea screeningului în cazul acestor pacienți.²²⁴

Recomandări de screening pentru detecția FA

Recomandări	Clasă	Nivel
Se recomandă screening-ul oportunistic pentru FA prin măsurarea pulsului sau efectuare de ECG la pacienți ≥65 ani. ^{188,211,223,225}	I	B
Se recomandă verificarea regulată a înregistrărilor stimulatorilor cardiace sau a defibrilatoarelor implantabile în cazul pacienților cu AHRE. ^{c224,226}	I	B
Pentru screening-ul FA se recomandă ca: ^{217,218} <ul style="list-style-type: none"> • Persoanele supuse screeningului să fie informate despre semnificația și implicațiile tratamentului în cazul detectării FA. • Să fie organizată o serie de recomandări pentru cazurile detectate pozitive în urma screening-ului, ce au în centru evaluarea clinică ulterioară condusă de către medic în vederea confirmării diagnosticului de FA și asigurării unui management optim în cazul pacienților cu FA confirmată. • Diagnosticul de certitudine la pacienții al căror screening a fost pozitiv este stabilit doar după ce medicul interpretează înregistrarea ECG cu o derivație a cărei durată e mai mare de 30 s sau înregistrarea ECG cu 12 derivații. 	I	B
Trebuie avut în vedere screeningul sistematic cu ajutorul ECG la persoanele cu vârsta ≥75 ani sau la cei cu risc crescut de accident vascular cerebral pentru a detecta FA. ^{212,224,227}	IIa	B

8. EVALUAREA DIAGNOSTICĂ ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Apariția FA la pacienții cu factori de risc cardiovascular / comorbidități, poate fi uneori un marker al afecțiunilor ned diagnosticate. Prin urmare, toți pacienții cu

FA vor beneficia de o evaluare cardiovasculară completă. (Figura 8). „Pachetul standard” pentru evaluarea diagnosticului pacienților cu FA trebuie să includă istoricul medical complet și evaluarea concomitentă a altor afecțiuni, modelul de FA, riscul de accident vascular cerebral, simptomele legate de AF, tromboembolia și disfuncția VS.¹⁴³ Se recomandă un ECG cu 12 derivații la toți pacienții cu FA pentru a stabili diagnosticul FA, evaluarea alurii ventriculare în timpul FA și prezența tulburărilor de conducere, ischemiei, sau semnelor de boală cardiacă structurală. Testele de laborator (funcție renală și tiroidiană, electroliți, hemogramă), împreună cu ecocardiografia transtoracică (dimensiunea și funcția VS, dimensiunea AS, boli valvulare și mărirea și funcția sistolică a cordului drept) sunt necesare pentru a ghida tratamentul. Bazat pe caracteristicile pacienților, este important să obținem informații adiționale. Majoritatea pacienților cu FA au nevoie de urmărire regulată pentru a asigura continuarea optimă a managementului terapeutic.

8.1 Simptomatologie și calitatea vieții

Deoarece simptomele legate de FA pot varia de la niciuna la infirmitate iar decizia tratamentului de control al ritmului cardiac (inclusiv ablația prin cateter)

este influențată de severitatea simptomelor, prezența acestora trebuie caracterizată folosind scala simptomatologiei propusă de *Heart Rhythm Association* (EHRA) (Tabelul 6). Relația simptomelor (mai ales dacă sunt nespecifice, cum ar fi dificultăți de respirație, oboseală, disconfort toracic, etc.) cu FA ar trebui să fie elucidată, deoarece simptomele pot fi uneori datorate unor patologii cardiovasculare concomitente nediate diagnosticate sau gestionate suboptimal.²²⁹ La pacienții cu FA selectați, se recomandă monitorizarea ECG pe termen lung pentru a evalua controlul adecvat al frecvenței cardiace sau pentru a raporta simptomele în timpul episoadelor de FA. Uneori asocierea simptomelor cu FA poate fi stabilită numai retrospectiv, după reușita obținerii unui ritm adecvat. La pacienții convertiți selectați, după obținerea ritmului sinusal, se poate încerca cuantificarea percepției calitative a simptomatologiei cu ajutorul unor unelte validate (Tabel 4 suplimentar). Acest lucru este util în vederea stabilirii necesității de ablație (Secțiunea 10.2). Ameliorarea funcțională și simptomatică cu ajutorul terapiei de control al ritmului cardiac (cardioversie,²³²⁻²³⁴ medicație antiaritmică și modalități de ablație prin cateter) depinde de decizia menținerii ritmului sinusal.

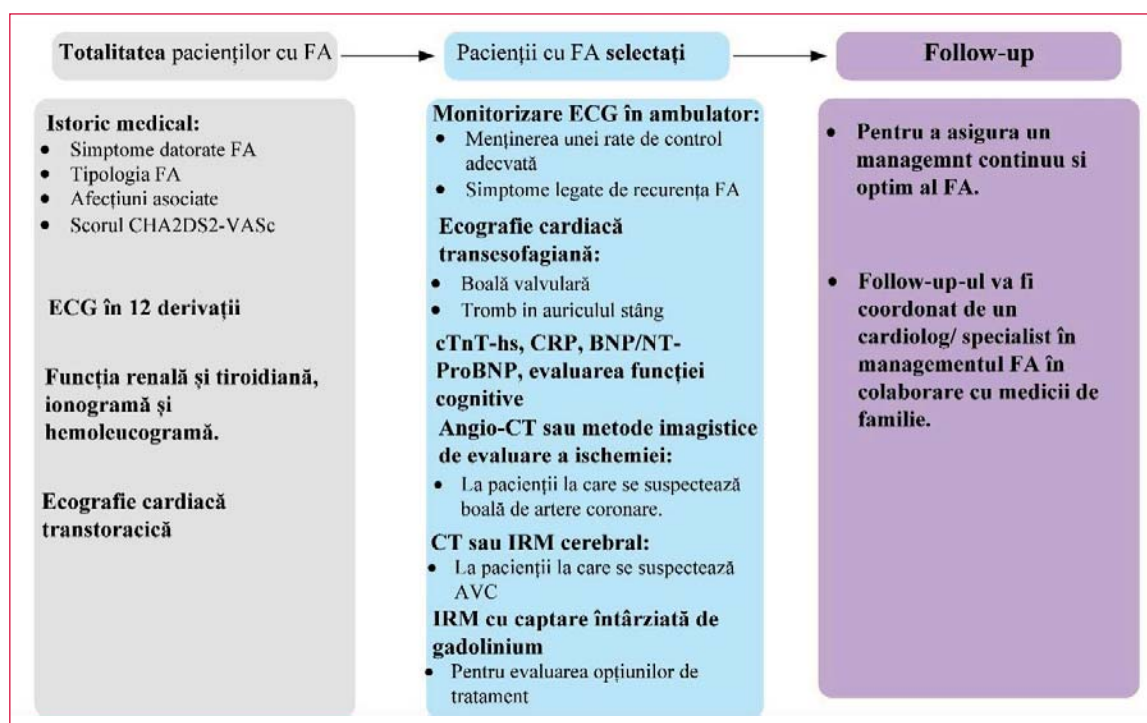


Figura 8 Algoritmul de diagnosticare și monitorizare la pacienții cu FA. FA=fibrilație atrială; BNP=peptid natriuretic de tip B; CHA2DS2-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârstă 65-74 ani, categorie de sex (feminin); CAD = boala coronariană; CRP = proteină C-reactivă; CT = tomografie computerizat; cTnT-hs = troponină cardiacă T de înaltă sensibilitate; ECG = electrocardiogramă; AAS = apendicele atrial stâng; IRM-LGE = imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă cu captare întârziată de gadolinium; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; NT-ProBNP = (NT) peptid natriuretic de tip B.

Tabel 6. Cuantificarea simptomatologiei FA conform scalei EHRA

Scor	Simptome	Descriere
1	Niciunul	FA nu cauzează niciun simptom
2a	Ușoare	Activitate zilnică normală, neafectată de simptomele FA.
2b	Moderate	Activitate fizică normală, neafectată de simptomele legate de FA, însă pacientul percepe simptomatologie.
3	Severe	Activitatea fizică normală este afectată de simptomele legate de FA.
4	Infirmitate	Activitatea fizică normală imposibilă.

Șase simptome și anume palpitații, oboseală, amețeli, dispnee, dureri toracice și anxietate, în timpul FA, sunt evaluate în ceea ce privește modul în care aceasta afectează activitatea zilnică a pacientului, variind de la asimptomatic la pacient înalt simptomatic ce are ca și consecință întreruperea activităților zilnice. Pentru a măsura efectele tratamentului, chestionarele privind calitatea vieții și simptomatologia FA ar trebui să fie sensibile la modificările încărcăturii de FA. Scala simptomelor elaborată de EHRA este un instrument util pentru cuantificarea simptomelor legate de FA, care este utilizată pentru a ghida deciziile de tratament FA determinate de simptome,²²⁸ și a fost legată de efectele adverse la pacienții mai simptomatici (scor 3-4) față de cei cu un scor 1-2.^{228,230} Cu toate acestea, scala nu ia în considerare intensitatea simptomelor, cum ar fi anxietatea, îngrijorările legate de tratament și efectele adverse date de medicație, care sunt surprinse în alte scale privind calitatea vieții,²³⁰ cât și rezultatele legate de simptome raportate de pacient. Deoarece discrepanțele dintre rezultatele raportate de pacient și rezultatele evaluate de medic sunt frecvent observate,²³¹ deciziile de tratament legate de FA trebuie, de asemenea, să fie informate printr-o percepție cuantificată a simptomelor de către pacient, dar sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica instrumentul (instrumentele) optim (e) pentru captarea acestor informații. FA = fibrilație atrială; EHRA = European Heart Rhythm Association.

În general, calitatea vieții se îmbunătățește în ciuda recurențelor FA, cu excepția cazului în care povara FA este mare (>2 h/ zi, zilnic), acest lucru ducând la necesitatea optimizării tratamentului FA. Efectul tratamentului FA^{246,247} este susținut prin îmbunătățirea calității vieții.

8.2 Substrat

Substratul FA este dat de dilatația și fibrozarea atrului stâng având drept urmare disfuncția mecanică a acestuia cât și întârzierea conducerii electro-mecanice. Imagistica non-invazivă, multimodală poate oferi informațiile de care avem nevoie (Figura 9). La pacien-

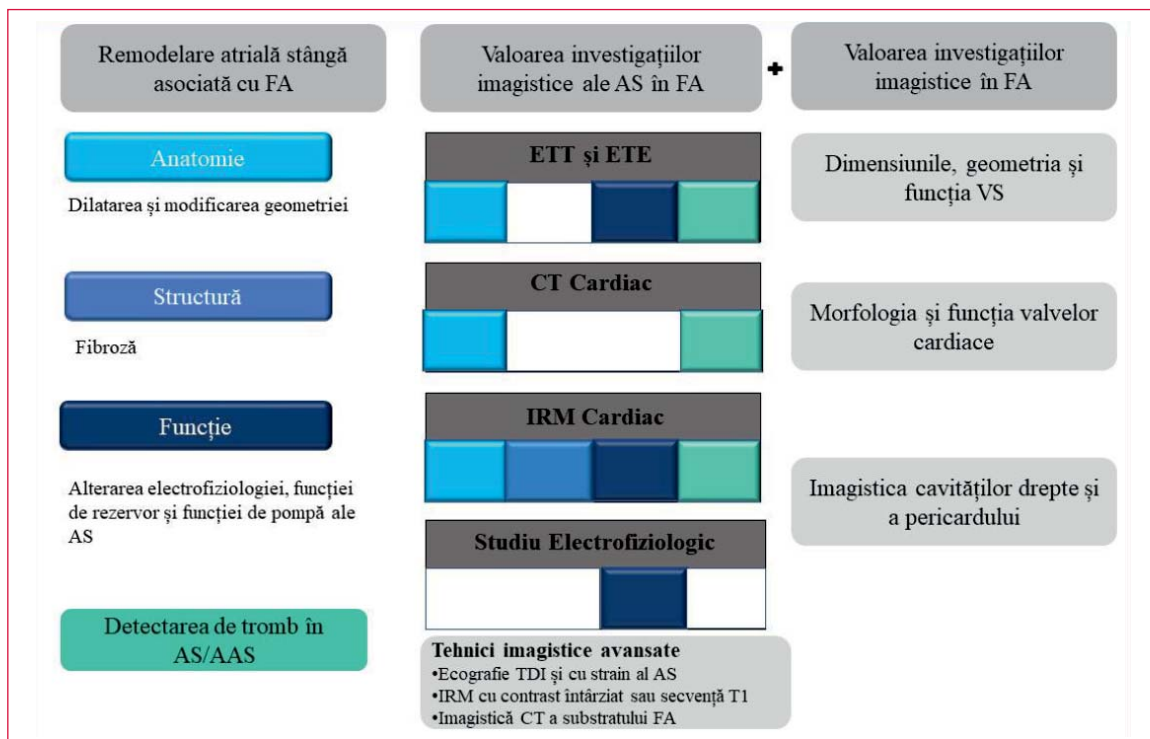


Figura 9 Imagistica în FA. Imagistica anatomică oferă dimensiunea, forma și fibroza AS. Evaluarea cea mai exactă a dilatării AS se obține prin IRM sau CT. Pentru evaluarea de rutină, se utilizează ecocardiografia transtoracică bidimensională (2D) sau (de preferință) tridimensională (3D). Valorile volumului normal ecocardiografic 3D sunt de 15 - 42 mL/m² pentru bărbați și 15 - 39 mL/m² pentru femei.²⁵⁰ A fost descrisă evaluarea fibrozei AS cu IRM-LGE, dar numai rareori aplicată în practica clinică.²⁵¹ Imagistica funcțională include ecografie TDI și cu strain miocardic. TDI măsoară viteza miocardului în diastolă și sistolă, în timp ce strain-ul reflectă contracția activă a AS. Intervalul PA-TDI reflectă întârzierea electromecanică atrială (timpul total de conducere în AS, intervalul de timp dintre unda P pe ECG și A [viteza de vârf atrială] pe TDI) și reflectă strain-ul AS.²⁵² Infiltrarea peretelui AS de către grăsimea epicardică este un potențial marker timpuriu al inflamației și poate fi detectată cu CT sau IRM cardiac.²⁵³ Înainte de ablația FA, anatomia venei pulmonare poate fi vizualizată cu CT sau IRM. FA = fibrilație atrială; CT = tomografie computerizată; EP = electrofiziologie; AS = atriu stâng; AAS = apendicele atrial stâng; VS = ventriculul stâng; IRM-LGE = rezonanță magnetică cardiacă cu captare întârziată de gadolinium; IRM = imagistica prin rezonanță magnetică; TDI = imagistică doppler tisular; ETE = ecocardiografie transoesofagiană; ETT = ecocardiografie transtoracică.

Recomandări pentru evaluarea diagnostică a pacienților cu FA

Recomandări	Clasă	Nivel
Pentru pacienții cu FA este recomandată: • Evaluarea simptomelor secundare FA (incluzând astenie, fatigabilitate, dispnee la effort, palpitații și durere toracică) și cuantificarea simptomelor folosind scala modificată EHRA – înainte și după inițierea tratamentului. ^{230,232} • Evaluarea simptomelor secundare FA pre și post cardioversie pentru FA persistentă pentru a ghida decizia terapeutică de control a ritmului pe termen lung. ^{230,232}	I	C

ții selectați, ecocardiografia transesofagiană este utilă pentru a evalua boala valvulară sau existența la nivelul atrului al trombilor. Angiografia CT a coronarelor poate fi utilizată pentru evaluarea bolii coronariene. CT/IRM de cap poate fi necesar în momentul în care suspiciunăm existența unui AVC. Predictorii specifici pentru AVC sunt: dilatația AS, contrast spontan la nivelul AS, afectarea contractilității AS, tromb la nivelul auriculului AS, configurația de tip „non-chicken-wing” a auriculului AS (la CT).²⁵⁰

9. MANAGEMENTUL INTEGRAT AL PACIENȚILOR CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

9.1 Definițiile și componentele managementului integrat al pacienților cu fibrilație atrială

Managementul integrat al pacienților cu FA necesită o coordonare și o îngrijire individualizată pacientului

pentru a oferi un tratament optimizat (Figura 10) de către o echipă multidisciplinară (Figura 11). În centrul acestei abordări este pacientul; ar trebui discutate opțiunile de tratament, și planul de management convenit în discuția cu profesioniștii. Tratamentul poate fi modificat în timp atunci când apar noi factori de risc, simptome, boala progresează sau apar noi metode de tratament.

9.2 Echipele multidisciplinare în FA

Managementul integrat al FA necesită o echipă multidisciplinară (Figura 11) compusă în funcție de nevoile individuale ale pacientului și disponibilitatea locală a serviciilor. Pacienții complecși ar beneficia de o echipă multidisciplinară care include specialiști relevanți, precum și medicii de familie (pentru îngrijirea post-externare) și familia / îngrijitorii. Implicarea pacientului și a familiei / îngrijitorilor este esențială pentru succesul managementului FA.

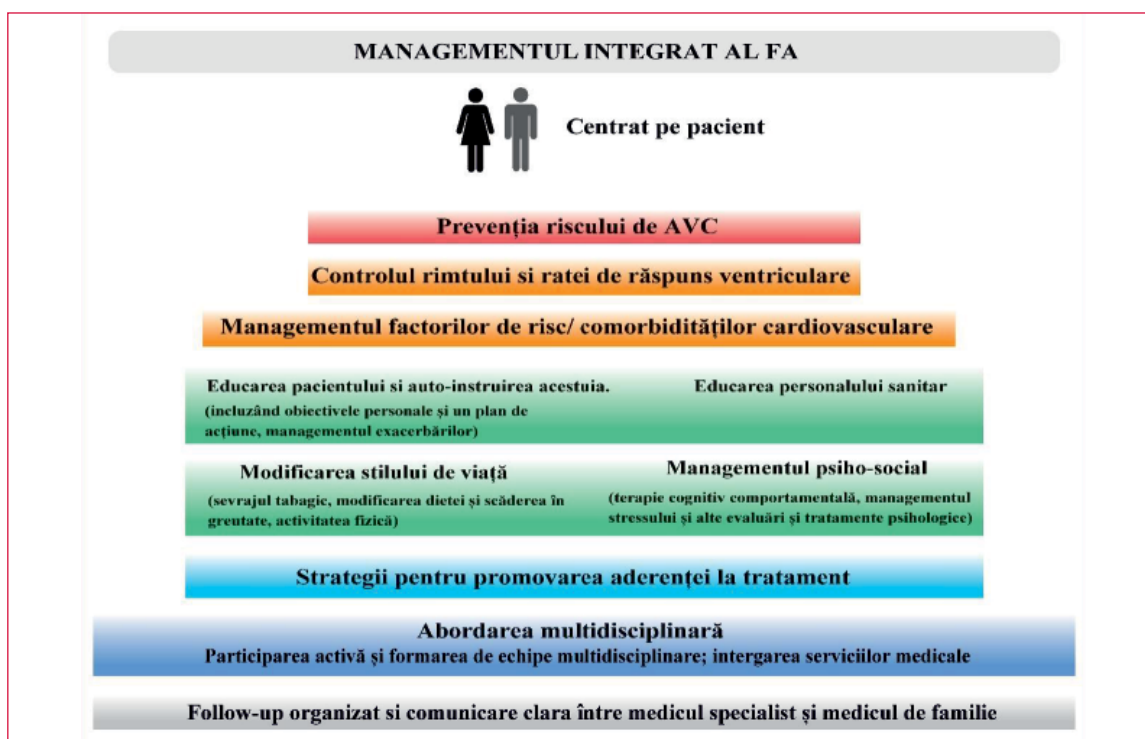


Figura 10 Componente ale managementului FA integrat. FA = fibrilație atrială; AVC = accident vascular cerebral.

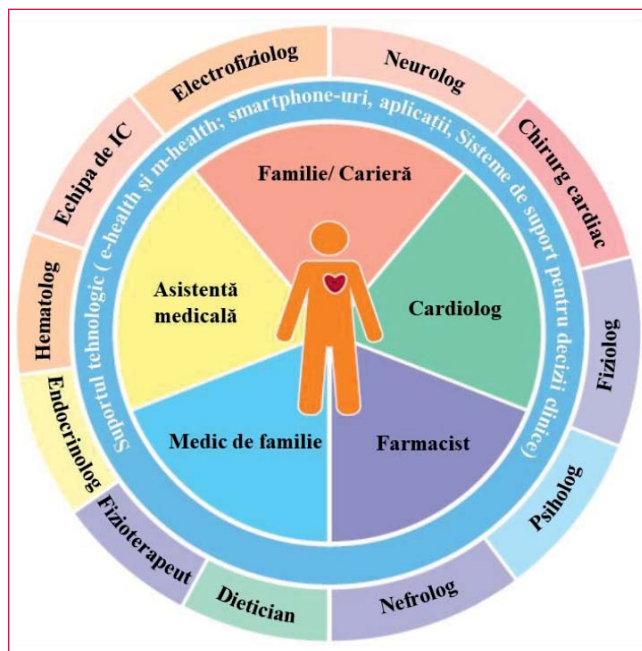


Figura 11 Echipa integrată de management FA (un exemplu). Figura prezintă un exemplu despre compoziția potențială a echipelor de management a FA care arată o varietate de specialiști diferiți care susțin pacienții individuali, după cum este necesar. FA = fibrilația atrială. Conform standardelor locale, acesta ar putea fi un cardiolog general cu interes special pentru aritmii / FA sau un electrofiziolg.

9.2.1 Rolul sistemelor de sănătate și constrângerile bugetare

Tratamentul FA optimizat necesită un sistem de asistență medicală bine structurat și resurse financiare semnificative.²⁵⁴ Alocarea resurselor variază din cauza diferitelor structuri ale sistemului de sănătate și al bugetului. Inegalitățile semnificative legate de accesul la resursele de gestionare a FA sunt documentate în „ESC Atlas on Cardiovascular Disease”.²⁵⁵ Este important să se ia în considerare optimizarea utilizării resurselor disponibile pentru a reduce accidentul vascular cerebral, a ameliora simptomele și a trata comorbiditățile.

9.3 Implicarea pacientului în luarea deciziilor

9.3.1 Terapia în funcție de preferințele pacientului

Explorarea valorilor, obiectivelor și preferințelor pacientului ar trebui să fie prima etapă a luării deciziilor comune.^{256,257}

9.3.2 Educația pacientului

Cunoștințele pacienților despre FA și managementul acestora sunt adesea limitate^{257,269,272}, în special atunci când sunt nou diagnosticați, moment la care majoritatea deciziilor de tratament sunt discutate și luate. Informații despre resursele utile pentru a ajuta

la educarea pacienților cu FA²⁷³ pot fi găsite în “ESC textbook of Cardiovascular Medicine”, însă educația singură este adesea insuficientă pentru a iniția și a menține aderența la medicație și modificările stilului de viață.

9.4 Educația profesională a medicului

O abordare cu metode mixte a fost utilizată atunci când sunt vizați profesioniștii din domeniul sănătății, inclusiv evaluarea preferințelor individuale urmată de educație și formare personalizată, fie prin tehnologie inteligentă, resurse online sau ateliere de lucru față în față sau o combinație.²⁷⁴ mAFA, care integrează suportul deciziei clinice și educația pentru profesioniștii din domeniul sănătății, a fost cu succes implementat și testat ulterior într-un RCT.²⁷⁵ Educația singură este insuficientă pentru a schimba comportamentul profesioniștilor din domeniul sănătății.²⁷⁶ În cadrul programului de management integrat avansat privind tratamentul fibrilației atriale (IMPACT-AF),²⁷⁷ o intervenție educațională cu mai multe ramuri, inclusiv educația profesională și feedback-ul au dus la o semnificativă creștere a proporției pacienților tratați cu terapie anticoagulantă orală (OAC).

9.5 Aderența la tratament

Factorii care afectează aderența la tratament pot fi grupați în factori legați de pacient (de exemplu, date demografice, comorbidități, tulburări cognitive, necesarul unui număr mare de medicamente, efecte secundare ale tratamentului, sănătate psihologică, înțelegerea regimului de tratament), factori legați de medic (cunoștințe, conștientizarea orientărilor, expertiză, abordare multidisciplinară) și factori legați de sistemul de sănătate (acces la tratamente, cost).²⁷⁸

Asigurarea faptului că pacienții sunt informați responsabil și despre opțiunile de tratament, cum să adere la tratament, consecințele potențiale ale neaderenței, împreună cu gestionarea așteptărilor pacientului cu privire la obiectivele tratamentului, sunt cruciale pentru a promova aderența la tratament. Vizita medicală regulată la orice membru al echipei multidisciplinare este importantă și poate identifica neaderența la tratament, astfel putându-se implementa strategii pentru îmbunătățirea aderenței acolo unde este cazul.

9.6 Instrumente tehnologice care ajută la managementul fibrilației atriale

Sistemele care ajută la luarea deciziilor medicale sunt sisteme inteligente care digitalizează informația și furnizează ghiduri bazate pe dovezi, platforme clinice și algoritmi care facilitează personalizarea tratamentului.

Proiectul MobiGuide²⁷⁹ și alte aplicații²⁸⁰⁻²⁸³ (tabelele 5 și 6 suplimentare) au fost utilizate pentru a îmbunătăți educația pacienților, pentru a îmbunătăți comunicarea dintre pacienți și asistența medicală și încurajează implicarea activă a pacientului. ESC / CATCH-ME are de asemenea o aplicație pentru smartphone / tabletă²⁸¹ pentru pacienții cu FA, dar acest lucru nu a fost încă testat prospectiv. Studiul Cochrane²⁸⁴ a demonstrat că implicarea pacienților în luarea deciziilor îmbunătățește complianța.²⁸⁵⁻²⁸⁸ Cu toate acestea, în contradictoriu, rezultatele^{277,289,290} ilustrează necesitatea unor studii mai atent proiectate inclusiv pentru evaluarea efectului intervenției asupra evenimentelor clinice.

9.7 Avantajele managementului integrat al pacienților cu fibrilație atrială

Există dovezi limitate cu privire la eficacitatea managementului integrat al FA. Studiile de intervenție disponibile variază foarte mult în ceea ce privește numărul și conținutul de „îngrijiri integrate” studiat. Șase studii - un RCT de grup,²⁹¹ patru RCT,^{277,292-295} și un studiu înainte și după²⁹⁴ - de management integrat al AF au demonstrat rezultate mixte (Tabelul suplimentar 7). Două studii^{292,294} și o meta-analiză²⁹⁶ raportează rate semnificativ mai mici de spitalizare cardiovasculară și deces în urma managementului integrat condus de asistentul medical specializat, în timp ce altele nu au raportat niciun efect al managementului integrat asupra acestor rezultate. Un studiu cu abordări multiple²⁷⁷ a demonstrat îmbunătățirea ratelor de ACO în grupul de intervenție la 12 luni. Studiul IMPACT-AF²⁷⁷ nu a constatat nicio diferență semnificativă în rezultatul compus al eficacității (prezentarea neplanificată la serviciul de urgență sau spitalizarea cardiovasculară) sau în rezultatul primar de siguranță al sângerărilor majore între intervenție și managementul obișnuit.

9.8 Măsurile (sau abordări) pentru implementarea sistemului integrat management

Managementul integrat al FA necesită o modificare de abordare a îngrijirii pacienților, pentru a se concentra pe trecerea de la o echipă multidisciplinară la lucru interdisciplinar, inclusiv schimbarea comportamentului pentru toți membrii echipei implicate în tratamentul FA și a părților cheie, inclusiv pacienții și familia lor^{297,298} (Figura suplimentară 3). Pentru a înțelege dacă managementul integrat al FA a fost implementat în practica clinică și a avut un impact asupra rezultatelor importante (mortalitate, accident vascular cerebral, spitalizare, QoL, reducerea simptomelor etc.), ar tre-

bui colectat un set standard internațional specific de măsurători ale rezultatelor (Figura suplimentară 4).²⁹⁹ Acest lucru ar evidenția și domeniile care necesită o dezvoltare ulterioară.

9.9 Povara tratamentului

Povara tratamentului percepută de pacient³⁰⁰ este definită ca volumul de muncă impus de asistența medicală asupra pacienților și efectul acesteia asupra funcționării și bunăstării pacientului, în afară de efectele secundare specifice tratamentului.^{301,302} Include tot ceea ce fac pacienții pentru sănătatea lor (managementul medicamentelor, auto-monitorizare, vizite la medic, teste de laborator, modificări ale stilului de viață) și impactul asistenței medicale asupra relațiilor lor sociale, afectând potențial aderența la tratament,^{303,304} QoL și rezultatele (de exemplu, spitalizare și durata de viață).^{305,306} Povara tratamentului percepută de pacient este influențată de cunoștințele lor despre boală.³⁰² Pacienții cu regimuri de tratament similare pot avea o povară a tratamentului foarte diferită,³⁰⁷ cu o corelare slabă între evaluarea poverii de tratament a pacientului și a medicilor, sugerând că experiența pacientului nu este relatată în profunzime în timpul consultațiilor.^{302,308,309} Povara tratamentului poate fi copleșitoare pentru pacienții cu afecțiuni cronice multiple³⁰¹ (de exemplu, cei cu trei condiții cronice ar trebui să ia 6-12 medicamente zilnic, să viziteze un furnizor de servicii medicale de 1,2-5,9 ori pe lună și să petreacă 49,6-71,0 ore lunar în activități legate de asistență medicală³¹⁰). Povara tratamentului la pacienții cu FA este în mare parte necunoscută. Într-un studiu prospectiv cu un singur centru, povara totală a tratamentului percepută de pacienții cu FA a fost mai mare decât la pacienții cu alte afecțiuni cronice (27,6% față de 24,3%, $P = 0,011$) și 1 din 5 pacienți cu FA au raportat o povară a tratamentului ridicată care ar putea pune la îndoială complianța acestora la tratament. În special, pacienții cu FA au atribuit cea mai mare proporție a poverii tratamentului aspectelor legate de sistemul de sănătate (de exemplu, consulturile periodice etc.) și cerințelor de modificare a stilului de viață. Sexul feminin și vârsta mai mică au fost asociate în mod semnificativ cu o povară mai mare a tratamentului, în timp ce anticoagulatele orale non-vitaminice K (NOAC) și controlul ritmului au redus șansele unei poveri mai mare a tratamentului cu >50%.³¹¹ Discuția despre povara tratamentului ar trebui să fie o parte integrantă a luării deciziilor de tratament partajate și informate, iar povara tratamentului poate fi evaluată folosind un chestionar validat.³¹²

Recomandări pentru managementul integrat al FA

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Pentru a optimiza procesul de decizie legat de opțiunile terapeutice specifice FA, se recomandă ca medicii: <ul style="list-style-type: none"> • Să informeze corespunzător pacientul cu privire la avantajele/limitările și beneficiile/riscurile asociate opțiunilor de tratament luate în considerare; și • Să discute potențiala povară a tratamentului cu pacientul și să includă percepția acestuia în decizia de tratament 	I	C
Se recomandă colectarea de rutină a PRO, pentru a măsura rata de succes a tratamentului și a îmbunătăți îngrijirea pacienților.	I	C
Managementul integrat, cu o abordare multidisciplinar-structurată ce include atât personalul medical, pacienții, cât și familia/îngrijitorii, ar trebui folosit la toți pacienții diagnosticați cu FA, pentru a îmbunătăți evoluția clinică a cazului. ^{277,292-294,296,297}	IIa	B

FA = Fibrilație Atrială; PRO = patient-reported outcome.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

9.10 Rezultatele raportate de pacient

Există o susținere în creștere pentru includerea rezultatelor raportate de pacienți (PRO) ca obiective principale în studiile clinice³¹³ și colectarea lor de rutină^{314,316} pentru a îmbunătăți îngrijirea și a evalua succesul tratamentului din perspectiva pacientului. Experiența pacienților cu FA și managementul acesteia este extrem de subiectivă; gestionarea FA a devenit din ce în ce mai complexă, putând avea ca rezultat o povară semnificativă a tratamentului și o calitate mai redusă a vieții.

Măsurarea rezultatelor care sunt importante pentru pacienți, pe lângă obiectivele clinice „dure” (deces, accident vascular cerebral, sângerări majore etc.), pot modifica abordarea managementului FA. Un consorțiu internațional de pacienți cu AF și profesioniști din domeniul sănătății a identificat următoarele PRO-uri ca fiind importante pentru măsurare în cadrul FA: QoL legată de sănătate, funcționarea fizică și emoțională, funcția cognitivă, severitatea simptomelor, toleranța la efort și capacitatea de a lucra (*Figura suplimentară 4*)²⁹⁹; Măsurile PRO pot fi utilizate pentru a evalua acești factori, iar setul standard internațional care cuantifică consecințele FA propune câteva instrumente pentru evaluarea PRO.²⁹⁹ Sistemele informatice de sănătate ar putea ajuta la captarea datelor PRO. În ciuda sprijinului sporit pentru rolul măsurilor PRO în managementul asistenței medicale, puține studii și registre raportează colectarea datelor PRO folosind instrumente validate.³¹³ Implementarea măsurilor PRO în gestionarea pacienților cu FA este abordată într-o lucrare de consens dedicată experților elaborată în colaborare cu reprezentanții pacienților de către EHRA.³¹⁷

10. MANAGEMENTUL PACIENTULUI: CALEA INTEGRATA ABC

Calea holistică simplu denumită *Atrial Fibrillation Better Care (ABC)* – (A: Anticoagulare/ Evitarea accidentului vascular cerebral; B – control mai eficient al simptomatologiei; C – optimizare cardiovasculară și a comorbidităților³¹⁸) eficientizează îngrijirea integrată a pacienților cu fibrilație atrială la toate nivelurile de asistență medicală și în cadrul diferitelor specialități. Comparativ cu îngrijirile obișnuite, implementarea căii ABC a fost semnificativ asociată cu un risc mai scăzut de deces de orice cauză, rezultat compozit al accidentului vascular cerebral/ hemoragii majore/ deces de cauză cardiovasculară și spitalizare inițială³¹⁹, incidențe mai scăzute ale evenimentelor cardiovasculare^{320,321} și costuri mai mici în sistemul de sănătate.³²² În studiul prospectiv randomizat mAFA-II, rezultatul compozit a fost semnificativ scăzut folosind calea ABC de management comparativ cu îngrijirile uzuale [1,9% vs. 6,0%; hazard ratio (HR) 0,39; 95% CI 0,22 - 0,67; P <0.001].³²³

10.1. „A” – Anticoagulare/ Evitare accident vascular cerebral

Această secțiune face referire la FA în absența stenozei mitrale severe sau a valvelor cardiace protetice (pentru AF cu valvulopatie concomitentă, vezi secțiunea 11.7).¹⁴⁸

10.1.1 Evaluarea riscului de AVC

Per total, FA crește riscul de accident vascular cerebral de 5 ori, dar acest risc nu este omogen, depinzând de prezența factorilor de risc specifici/modificatori. Principalii factori clinici de risc pentru accidentul vascular cerebral au fost identificați din brațul non-an-

ticoagulat al trialurilor controlate randomizate (RCT) istorice conduse în urmă cu >20 ani cu toate că aceste trialuri au randomizat doar <10% din pacienții aflați în screening, în timp ce mulți factori de risc nu au fost înregistrați sau definiți în mod constant.³²⁴ Aceste date au fost completate prin dovezi ale cohortelor observaționale mari care au studiat, de asemenea, pacienții care nu au fost incluși în RCT-uri. Ulterior, diverși markeri imagistici, sangvini și urinari, markeri biologici (biomarkeri) au fost asociați cu riscul de accident vascular cerebral (Tabelul 7).^{324,325} În plus, FA non-paroxistică este asociată cu creșterea tromboembolismului (multivariabil ajustat HR 1,38; 95% CI 1,19 - 1,61; P <0,001) comparativ cu FA paroxistică.¹⁵⁶ În plus, mulți dintre factorii de risc pentru complicațiile legate de FA sunt, de asemenea, factori de risc pentru FA incidentală.³³ Factorii de risc obișnuiți ai accidentului vascular cerebral sunt sumarizați în scorul clinic de risc CHA₂DS₂-VASc [Insuficiența cardiacă congestivă, Hipertensiune, Vârsta ≥75 ani, Diabet zaharat, Accident vascular cerebral, Boală vasculară, Vârsta 65-74 ani, Categoria de sex (feminin)] (Tabel 8).³³⁴

Scorurile de risc pentru accidentul vascular cerebral trebuie să pună în balanță simplitatea și practicabilitatea în dauna preciziei.³⁵⁴⁻³⁵⁶ Ca oricare scor bazat pe factorii de risc clinici, CHA₂DS₂-VASc are o valoare modestă în a prezice pacienții cu risc înalt de a suferi evenimente trombo-embolice, dar cei identificați ca având risc scăzut [CHA₂DS₂-VASc 0 (bărbați) sau scor 1 (femei)] în mod constant au un risc scăzut de accident vascular ischemic sau rate ale mortalității (<1%/an) și nu necesită tratament de prevenție al accidentului vascular cerebral.

Sexul feminin este mai degrabă un modulator de risc dependent de vârstă al accidentului vascular cerebral decât un factor de risc per se.^{357,358} Studiile observaționale au arătat faptul că femeile fără nici un alt factor de risc (CHA₂DS₂-VASc scor 1) au un risc scăzut de accident vascular cerebral similar bărbaților cu un scor CHA₂DS₂-VASc de 0.³⁵⁹ Scorul CHA₂DS₂-VASc simplificat poate fi folosit pentru a ghida decizia inițială legată de anticoagularea orală la pacienții cu FA, dar a nu lua în considerare sexul, ar putea subestima riscul de accident vascular cerebral la femeile cu FA.^{360,361} În prezența a >1 factor de risc nelegat de sex, femeile cu FA au în mod constant un risc semnificativ mai crescut de accident vascular cerebral comparativ cu bărbații.^{353,362}

Mulți factori de clinică de risc ai accidentului vascular cerebral (ex. afectarea renală, SASO, dilatare AS)^{291,326,363-365} sunt în strânsă legătură cu componentele CHA₂DS₂-VASc și considerarea acestora nu îi îmbunătățește valoarea predictivă (relația dintre fumat sau obezitate și riscul de accident vascular cerebral în FA este, de asemenea, controversată).³⁶⁶ Diverși biomarkeri [ex. troponina, peptide natriuretice, factori de diferențiere a creșterii (GDF)-15, factorul von Willebrand] au demonstrat o performanță superioară în ceea ce privește scorurile clinice bazate pe biomarkeri în evaluarea riscului rezidual de accident vascular cerebral în cadrul pacienților cu FA anticoagulați.^{329,367} Mulți dintre acești biomarkeri (precum și unii factori de risc clinici) sunt predictivi atât pentru accident vascular cerebral cât și pentru sângerare³²⁹ sau non-FA și condiții non-cardiovasculare adesea (nespecific) reflectând pur și simplu un pacient sau o inimă bolnavă.

Tabel 7 Factori de risc pentru AVC la pacienții cu FA

Cei mai comuni factori de risc studiați (o evaluare sistematică) ³²⁴	Studii pozitive/ Toate studiile	Alți factori clinici de risc ³²⁵	Biomarkeri imagistici ^{291,326-328}	Biomarkeri sangvini/ urinari ³²⁹⁻³³²
AVC/AIT/Embolism sistemic	15/16	Funcție renală afectată/ BRC	Ecocardiografie	
Hipertensiune	11/20	AOS		Troponinele cardiace T și I Peptidele natriuretice Cistatina C ProteinurieCICr/eGFR PCR IL-6 GDF-15
Vârsta (per decadă)	9/13	CMH	Dilatație de AS Velocități ale AAS scăzute Placă aortică complexă	
Patologie cardiacă structurală	9/13	Amiloidoza în boli degenerative cerebrale și cardiace		Factor von Willebrand D-dimeri
Diabet zaharat	9/14	Hiperlipidemie	Imagistică cerebrală	
Patologie vasculară	6/17	Fumatul		
ICC/DVS	7/18	Sindrom metabolic ³³³	Boală microvasculară coronariană	
Sexul (feminin)	8/22	Malignitate		

ICC = Insuficiență cardiacă congestivă; BRC = Boală renală cronică; CICr = Clearance-ul creatininei; PCR = Proteina C reactivă; eRFG = Rata de filtrare glomerulară estimată; GDF-15 = Factorul de creștere diferențială-15; IL-6 = Interleukina 6; AS = Atriu stâng; AAS = Apendice atrial stâng; DVS = Disfuncție ventriculară stângă; AOS = Apnee obstructivă de somn; AIT = Atac ischemic tranzitoriu; CMH = Cardiomiopatie hipertrofică.

Tabel 8 Scorul CHA₂DS₂-VASc³³⁴

Scorul CHA ₂ DS ₂ -VASc Factori de risc și Definiții		Puncte	Comentarii
C	Insuficiență cardiacă congestivă Insuficiență cardiacă clinică sau evidențe obiective de DVS moderată sau severă, sau CMH	1	IC decompensată recent indiferent de FEVS (inclusiv ICFER și ICPEP) sau de prezența (inclusiv asimptomatică) de insuficiență sistolică moderată sau severă a VS în imagistica cardiacă ³³⁵ ; CMH conferă un risc înalt de AVC ³³⁶ , iar ACO sunt utile pentru reducerea riscului de apariție al AVC.
H	Hipertensiune sau sub tratament hipertensiv	1	Istoricul de hipertensiune poate conduce la modificări vasculare ce pot predispuce la AVC, iar o tensiune arterială bine controlată momentan poate fi dificil de controlat pe viitor. ³²⁴ TA necontrolată – valoarea optimă a TA asociată cu cel mai mic risc de accident ischemic, deces și alte condiții cardio-vasculare este de 120-129//<80 mmHg. ³³⁸
A	Vârsta ≥75 ani	2	Vârsta este un factor important al riscului de AVC, iar marea majoritatea cohortelor realizate în rândul populației arată că riscul crește după vârsta de 65 de ani. ³³⁹ Riscul legat de vârstă este un continuum, dar din dorința de a simplifica, se oferă 1 punct pentru vârsta 65-74 ani, și 2 puncte pentru vârsta ≥75 ani.
D	Diabet zaharat Tratament hipoglicemiant oral și/sau insulină sau glicemie a jeun ≥125 mg/dL (7 mmol/L)	1	Diabetul zaharat este un factor de risc bine-stabilit pentru AVC, iar recent, riscul de AVC a fost corelat cu durata DZ (cu cât durata acestuia este mai lungă, cu atât riscul de tromboembolism crește ³⁴⁰), iar prezența diabetului duce la afectarea organelor țintă, ex. retinopatie. ³⁴¹ Atât DZ-1, cât și DZ-2 conferă aproximativ același risc de tromboembolism în cazul pacienților diagnosticați cu FA, deși riscului ar putea fi ușor crescut în cazul pacienților <65 ani cu DZ tip 2, decât în cazul DZ tip 1. ³⁴²
S	AVC AVC în antecedente AIT sau Tromboembolism	2	Prezența AVC-ului în antecedente, embolismul sistemic, sau AIT-ul conferă în mod particular un risc înalt de accident vascular ischemic, având în vedere cele 2 puncte primite în cadrul scorului. Deși excluși din RCTs, pacienții cu FA și HIC (inclusiv accidente hemoragice) se află la risc înalt de a suferi un accident vascular ischemic ulterior, iar studiile observaționale realizate recent sugerează faptul că astfel de pacienți ar putea beneficia de anticoagulare. ³⁴³⁻³⁴⁵
V	Boli vasculare Boală cardiacă ischemică cu leziuni semnificative angiografic, Infarct miocardic în antecedente, Boală arterială periferică sau plăci aortice	1	Bolile vasculare (BCI sau infarctul miocardic) conferă un risc în exces de 17-22%, în special la pacienții asiatici. ³⁴⁶⁻³⁴⁸ BCI semnificativă din punct de vedere angiografic este de asemenea un factor de risc independent pentru AVC în rândul pacienților diagnosticați cu FA (raportul ratei de incidență ajustat 1,29, 95% CI 1,08-1,53). ³⁴⁹ Placa aortică complexă la nivelul aortei descendente, ca indicator de boală vasculară semnificativă, este de asemenea un predictor important de accident vascular ischemic. ³⁵⁰
A	Vârsta 65-74 ani	1	Vezi anterior. Date recent obținute din Asia sugerează faptul că riscul de AVC poate crește considerabil peste de 50-55 ani și peste, iar un scor CHA ₂ DS ₂ -VASc modificat ar putea fi folosit la pacienții asiatici. ^{351,352}
Sc	Sexul (feminin)	1	Mai degrabă un modulator al riscului de AVC, decât un factor de risc în sine
Scor maxim		9	

FA = fibrilație atrială; TA = tensiune arterială; BCI = boală cardiacă ischemică; FE = fracție de ejeție; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; IC = insuficiență cardiacă; ICFER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; ICPEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată; HIC = hemoragie intracraniană; VS = ventricul stâng; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; ACO = anticoagulate orale; BAP = boală arterială periferică; RCT = trial controlat randomizat; AIT = accident ischemic tranzitoriu; AVC = accident vascular cerebral; DVS = disfuncție a ventriculului stâng; DZ = diabet zaharat.

Scoruri clinice mai complexe [ex. Global Anti-coagulant Registry in the FIELD - Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF)]³⁶⁸ și acelea care includ biomarkeri [ex. *Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA)*,^{369,370} Intermountain Risk Score,³⁷¹ ABC-AVC (Age, Biomarkers, Clinical history)]³⁷² îmbunătățesc modest predicția riscului de accident vascular cerebral, dar semnificativ statistic. Scorul de risc ABC care ia în considerare vârsta, AVC/AIT precedente, troponina T înalt sensibilă (cTnT-hs) și peptidul natri-

uretic tip B (NTpro-BNP) au fost validate în trialurile NOAC reper de cohortă.³⁷³⁻³⁷⁵ O strategie de tratament ghidată de scorul biomarkerilor de reducere a riscului de AVC și mortalitate a pacienților cu FA este evaluată de un RCT în derulare (studiul ABC-AF, NCT03753490).

Întrucât, în prezent, utilizarea de rutină a scorurilor de risc bazate pe biomarkeri nu va adăuga ceva nou deciziilor de tratament inițial de prevenire a accidentelor vasculare cerebrale la pacienții care deja se

califică pentru tratament bazat pe scorul CHA2DS2-VASc (și o latură practică limitată ar fi acompaniată de creșterea costurilor înrijirilor în sistemul de sănătate),^{355,376,377} biomarkerii ar putea ulterior rafina diferențierea riscului de AVC în rândul pacienților clasificați inițial ca având risc scăzut și a celor cu un singur factor de risc CHA2DS2-VASc nelegat de sex.³⁷⁸

Studiile scorului CHA2DS2-VASc raportează o gamă largă de incidențe ale accidentului vascular cerebral în funcție de locația studiului (comunitate vs spital), metodologie (ex. excluderea pacienților tratați ulterior cu ACO ar influența rata de accident vascular cerebral prin nivele reduse ale acestora), etnicitate și prevalența factorilor specifici de risc ale accidentului vascular cerebral în populația studiată (fiecare factor de risc cântărește diferit, iar pragul de vârstă pentru inițierea NOAC poate să difere pentru pacienții care au un singur factor de risc, care nu este legat de sex, după cum urmează: vârsta peste 35 ani pentru insuficiența cardiacă, 50 ani pentru hipertensiune sau diabet, 55 ani pentru patologia vasculară).^{379,380}

Nici un RCT nu s-a adresat în mod specific necesarului de a administra ACO la pacienții cu un singur factor de risc CHA2DS2-VASc nelegat de sex (în vederea obținerii unor rate de probabilitate ridicate și pentru a termina studiile în timp util, trialurile de anticoagulare au inclus în mod preferențial pacienți cu risc înalt), dar o privire de ansamblu asupra analizei subgrupurilor și a datelor observaționale sugerează faptul că folosirea ACO în cazul acestor pacienți oferă un beneficiu clinic net pozitiv atunci când se compară reducerea accidentelor vasculare cerebrale cu riscul de sângerare.^{339,381}

Pentru mulți factori de risc (ex. vârsta) riscul de a dezvolta accident vascular cerebral este mai degrabă un continuum decât o clasificare artificială bazată pe categorii risc scăzut-, moderat- sau înalt. Factorii de risc sunt dinamici și având în vedere faptul că în general marea majoritate a pacienților cu FA face parte din grupa vârstnicilor cu multiple comorbidități (deseori diferite), riscul de AVC trebuie să fie re-evaluat la fiecare studiu clinic. Studii recente au arătat faptul că pacienții cu modificări în profilul de risc sunt mai predispuși la a suferi AVC.^{382,383} Mulți pacienți aflați inițial la risc scăzut (>15%) ar avea ≥1 factor de risc CHA2DS2-VASc nelegat de sex la 1 an de la debutul FA,³⁸⁴⁻³⁸⁶ și 90% din comorbiditățile nou apărute au fost evidente la 4,4 luni după ce FA a fost diagnosticată.³⁸⁷

O evaluare sistematică a PCORI (Patient-Centred Outcomes Research Institute) asupra 61 studii a com-

parat acuratețea diagnosticului și a impactului asupra deciziilor terapeutice pe baza echipamentelor imagistice și clinice disponibile și asupra factorilor de risc asociați pentru predicția riscului trombo-embolic și de sângerare la pacienții cu FA.³⁸⁸ Autorii au concluzionat faptul că CHADS2 (istoric de insuficiență cardiacă congestivă, istoric de hipertensiune, vârsta >75 ani, istoric de diabet zaharat sau prezența anterioară a simptomatologiei de AVC sau AIT), CHA2DS2-VASc și scorul de risc ABC au cea mai bună acuratețe în predicția riscului trombo-embolic (putere de acuratețe moderată pentru capacitatea de predicție limitată a fiecărui scor).

10.1.2 Evaluarea riscului de sângerare

Atunci când este inițiată terapia antitrombotică trebuie, de asemenea, evaluat riscul potențial de hemoragie. Riscurile hemoragice nemodificabile și cele parțial modificabile (Tabel 9) reprezintă generatori importanți ai evenimentelor hemoragice în sinergie cu factorii ce pot fi modificați.³⁸⁹ Un istoric de cădere nu este un predictor independent al sângerărilor în cursul cursului tratamentului cu ACO (un studiu a estimat că un pacient ar trebui să cadă de 295 ori pe an pentru ca beneficiul determinat de reducerea riscului de AVC ischemic cu ACO să fie depășit de riscul potențial al evenimentelor hemoragice majore).³⁹⁰

Factorii de risc modificabili și nemodificabili ai riscului hemoragic au fost utilizați pentru a formula diverse scoruri de risc,^{368,391-395} în general cu o capacitate predictivă redusă.^{396,397} Studiile care au comparat scorurile specifice ale riscului hemoragic au furnizat rezultate contradictorii.^{393,394,398} Mai mulți biomarkeri au fost propuși ca predictor ai riscului de sângerare însă mulți dintre aceștia au fost studiați în cadrul trialurilor cohortă de anticoagulare (în timp ce evaluarea riscului de sângerare este necesară în toate etapele evoluției pacientului – atunci când nu se utilizează inițial ACO, dacă se administrează Aspirină și ulterior ACO). În plus, biomarkerii sunt factori predictivi nespecifici ai accidentului vascular cerebral, deces, insuficiență cardiacă etc.^{399,400} cât și ai afecțiunilor non-cardiovasculare (ex. glaucom),⁴⁰¹ iar disponibilitatea anumitor biomarkeri este limitată în practica clinică curentă.

Scorul de risc al sângerării ABC [Vârstă, Biomarkeri (GDF-15, cTnT-hs, hemoglobina) și date anamnestice (hemoragii anterioare)]^{375,402} a fost raportat ca fiind superior scorurilor de risc clinice, însă în alte studii nu a conferit un avantaj pe termen lung comparative cu scorul HAS-BLED (tabel 10), în timp ce HAS-BLED a

fost mai bun în identificarea pacienților cu risc redus de sângerare (HAS-BLED 0-2).⁴⁰³ În studiul sistematic PCORI,³⁸⁸ care a cuprins 38 studii predictive ale riscului de sângerare, scorul HAS-BLED a fost cel mai fidel predictor (nivel moderat al dovezilor) ceea ce este în acord cu alte review-uri sistematice și meta-analize ce compară abordările predictive ale riscului de sângerare.⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁶

Un scor de risc hemoragic înalt nu ar trebui să ne oprească de la administrarea ACO, întrucât beneficiul clinic net al ACO este chiar mai crescut în rândul acestor pacienți. Cu toate acestea, evaluarea formală a riscului de sângerare decide conduita pacienților care utilizează ACO punând accentul pe factorii de risc modificabili ce ar trebui gestionați și (re) evaluarea la fiecare consultație a pacientului și identificarea pacienților cu risc crescut, cu factori de risc nemodificabili, care ar trebui reevaluați mai devreme (spre exemplu la 4 săptămâni în loc de 4-6 luni) și mai frecvent.^{389,407} Identificarea pacienților cu risc înalt de sângerare este, de asemenea, necesară atunci când trebuie stabilită strategia antitrombotică a unor grupe specifice de pacienți cu FA, cum este cazul celor care sunt supuși unei intervenții coronariene percutane (PCI).

Per ansamblu, evaluarea riscului de sângerare bazată exclusiv pe factorii de risc modificabili reprezintă o strategie inferioară comparativ cu evaluarea anterioară a riscului hemoragic bazată pe scoruri de risc,⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰ de asemenea considerând interacțiunea din-

tre factorii de risc modificabili și nemodificabili. Riscul de sângerare este unul dinamic iar o atenție acordată modificărilor profilului de risc al sângerării este un predictor mai puternic al evenimentelor hemoragice majore comparativ numai cu riscul de sângerare de bază. Într-un studiu recent, se arată un risc de 3,5 ori mai mare de sângerare majoră în primele 3 luni în rândul pacienților care au suferit o modificare în profilul de risc hemoragic.³⁸⁹

În trialul mAFA-II monitorizarea dinamică prospectivă și reevaluarea utilizând scorul HAS-BLED (împreună cu managementul holistic bazat pe aplicații) a fost asociată cu un număr mai redus de evenimente hemoragice, reducerea factorilor de risc modificabili și creșterea utilizării ACO; în contrast, ratele de sângerare au fost mai mari și utilizarea globală a ACO mai scăzută cu 25% în cadrul brațului de „îngrijiri uzuale” la 12 luni comparativ cu linia de bază.⁴¹¹

10.1.3 Contraindicații absolute pentru anticoagulantele orale

Cele câteva contraindicații absolute ale utilizării ACO includ hemoragia severă activă (situație în care sursa ar trebui identificată și tratată), comorbiditățile asociate (ex. trombocitopenia severă <50 plachete/μL, anemia severă în observație etc) sau un eveniment recent cu risc hemoragic înalt cum este cazul hemoragiei intracraniene. În aceste situații ar trebui luate în considerare opțiunile nemedicamentoase (secțiunea 11.4.3).

Tabelul 9. Factori de risc pentru sângerare la pacienții în tratament cu anticoagulante orale și antiagregante plachetare

Nemodificabili	Potențial modificabili	Modificabili	Biomarkers
Vârsta >65 ani Hemoragii masive în antecedente Insuficiență renală severă (dializată sau transplant renal) Disfuncție hepatică severă (ciroză) Malignitate Factori genetici (e.x. polimorfism CYP 2C9) AVC în antecedente, boală microvasculară coronariană etc. Diabet zaharat Tulburări cognitive/Demență	Fragilitate extremă ± risc excesiv de căderea Anemie Număr sau funcție redusă de trombocite Afectare renală cu CICr <60 mL/min Strategia de management al AVK ^b	Hipertensiune/TAs crescută Agenți antiplachetari/AINS concomitent Consum excesiv de alcool Necomplianță la ACO Hobby-uri/Ocupații periculoase Terapie de punte cu control heparinic al INR-ului (ținta de 2,0-3,0) TTR >70% ^c Alegerea potrivită a ACO și dozarea corectă ^d	GDF-15 Cistatina C CKD-EPI cTnT-hs Factor von Willebrand (+ alți markeri de coagulare)

CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CICr = clearance-ul creatininei; cTnT-hs = high-sensitivity troponin T; CYP = citocromul P; GDF-15 = Factorul de creștere-15; INR = international normalized ratio; AINS = anti-inflamatoare non-steroidiene; ACO = anticoagulante orale; TAs = tensiune arterială sistolică; TTR = timpul de interval terapeutic; AvK = antagoniști de vitamină K.

^a Ajutoare de mers; încălțăminte potrivită; evaluarea locuinței în vederea reducerii pericolului de împiedicare/cădere; evaluarea neurologică acolo unde este cazul.

^b Creșterea frecvenței monitorizării INR-ului, auto-monitorizare/auto-management, intervenții educaționale/comportamentale.

^c În cazul pacienților tratați cu AVK.

^d Adaptarea dozei în funcție de vârsta pacientului, IMC, și a nivelului creatininei serice.

Tabelul 10 Factori de risc clinic în scorul HAS-BLED³⁹⁵

Factori de risc și definiții		Puncte oferite
H	Hipertensiune arterială necontrolată TAs >160 mmHg	1
A	Funcție renală și/sau hepatică anormală Dializă, transplant, creatinină serică >200 mmol/L, ciroză, nivelul bilirubinei > x2 față de valoarea normală ASAT/ ALAT/ ALP > x3 față de limita normală	1 punct pentru fiecare parametru
S	AVC Accident vascular ischemic sau hemoragic în antecedente	1
B	Istoric sau predispoziție de hemoragii Hemoragie masive în antecedente, anemie sau trombocitopenie severă	1
L	INR labil^b TTR <60% la pacienții sub terapie AVK	1
E	Vârșnici Vârsta >65 de ani sau fragilitate extremă	1
D	Medicamente sau consum excesiv de alcool Utilizare concomitentă de agenți antiplachetari și AINS; și/sau consum săptămânal excesiv de alcool	1 punct pentru fiecare parametru
Scor maxim		9

ALP = fosfataza alcalină; ALT = alanin-aminotransferază; AST = aspartat-aminotransferază; TAs = tensiune arterială sistolică; INR = international normalized ratio; AINS = anti-inflamatoare non-steroidiene; TTR = timpul de interval terapeutic; AVK = antagoniști de vitamină K.

^a Accidentele vasculare hemoragice ar primi tot 1 punct în cazul criteriului 'B'.

^b Relevant doar în cazul în care pacientul este sub terapie cu AVK.

^c Excesul sau abuzul de alcool face referire la un consum crescut de băuturi alcoolice (e.x. >14 unități per săptămână), acolo unde medical ar considera că poate exista un impact asupra stării de sănătate sau a riscului de sângerare.

10.1.4 Terapii de prevenire a accidentului vascular cerebral

10.1.4.1 Antagoniști ai vitaminei K

Comparativ cu grupul de control sau placebo, terapia cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) – în principal warfarina – reduce riscul de accident vascular cerebral cu 64% și mortalitatea cu 26%,⁴¹² și este în continuare utilizată pe glob la pacienții cu FA. AVK sunt la acest moment singurul tratament cu siguranță dovedită în FA la pacienții cu boală mitrală reumatică și/sau valve cardiace artificiale.

Utilizarea AVK este limitată de intervalul terapeutic îngust care necesită monitorizarea frecventă a *International Normalized Ratio* (INR) și ajustarea dozelor.⁴¹³ La intervalul terapeutic temporal adecvat [(TTR) >70%], AVK reprezintă o medicație eficientă și relativ sigură. Managementul corect al AVK (cuantificat utilizând TTR bazat pe metoda Rosendaal sau procentajul intervalelor INR) se corelează cu ratele hemoragice și trombo-embolice.⁴¹⁴ La valori crescute ale TTR eficacitatea AVK în prevenirea AVC pare a fi similară cu cea a NOAC-urilor în timp ce beneficiul relativ de siguranță al NOAC-urilor este mai puțin afectat de TTR cu incidențe consistente mai reduse ale evenimentelor hemoragice (ex. hemoragia intracerebrală) la NOAC comparativ cu warfarina, chiar dacă diferența absolută este mică.^{415,416}

Numeroși factori (incluzând factori genetici, medicație concomitentă, etc) influențează intensitatea

efectului anticoagulant al AVK; cei mai frecvenți au fost utilizați pentru a obține și valida scorul SAME-TT2R2 {Sex [feminin], Vârsta [<60 ani], istoric medical a ≥2 comorbidities [hipertensiune, diabet zaharat, boală arterială coronariană/ infarct miocardic, boală arterială periferică (BAP), IC, AVC în antecedente, boală pulmonară, hepatică sau renală], Tratament [interacțiuni medicamentoase, ex. amiodarona], Tabagism, Rasă [non-Caucasian]}⁴¹⁷ care poate ajuta la identificarea pacienților care au probabilitatea cea mai mică de a obține un TTR satisfăcător în cursul terapiei AVK (scor >2) și ar răspunde mai bine la terapia cu NOAC. Prescrierea AVK pacienților cu SAME-TT2R2 >2 ar impune eforturi sporite de optimizare a TTR, cum ar fi reevaluări regulate mai intense, educație/consiliere, monitorizarea frecventă a INR sau, mai convenabil, utilizarea NOAC ar trebui reconsiderată.⁴¹⁸

10.1.4.2 Anticoagulante orale non-vitamina K

În 4 RCT-uri pivot, apixaban, dabigatran, edoxaban și rivaroxaban și-au demonstrat non-inferioritatea față de warfarină în prevenirea accidentului vascular cerebral/ emboliei sistemice.⁴¹⁹⁻⁴²² Într-o metaanaliză a acestor RCT, NOAC au fost asociate cu o reducere de 19% a riscului de AVC/ embolism sistemic, o reducere de 51% a accidentelor vasculare hemoragice,⁴²³ și o reducere similară a riscului de AVC ischemic comparativ cu AVK, dar NOAC s-au asociat cu o reducere semnificativă de 10% a mortalității de orice cauză (tabel suplimentar 8). S-a raportat o reducere nesem-

nificativă de 14% a riscului hemoragic major, o reducere semnificativă de 52% a riscului de hemoragie intracerebrală și o creștere de 25% a riscului de hemoragie gastro-intestinală a NOAC vs. Warfarină.⁴²³ Reducerea riscului relativ de eveniment hemoragic major a NOAC a fost semnificativ crescută cu un control INR slab (TTR <66%). O metaanaliză a 5 trialuri NOAC [RE-LY (*Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy*), ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of AVC and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*), J-ROCKET AF, ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in AVC and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), și ENGAGE AF TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*)] au arătat că în comparație cu warfarina NOAC în doze standard au fost mai eficiente și mai sigure în populația asiatică decât la non-asiatici.⁴²⁴ În trialul AVERROES [*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent AVC in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*] al pacienților cu FA care au refuzat sau au fost neeligibili pentru terapia cu AVK, apixaban 5 mg de 2 ori pe zi a redus semnificativ riscul de AVC/embolie sistemică fără diferențe semnificative ale hemoragiilor majore sau hemoragiilor intracerebrale comparative cu aspirina.⁴²⁵

Datele observaționale post-marketing asupra eficienței și siguranței dabigatran,^{426,427} rivaroxaban,^{428,429} apixaban,⁴³⁰ și edoxaban⁴³¹ vs. warfarină arată o echivalență cu respectivul RCT. Ținând cont de dovezile convingătoare despre NOAC, pacienții cu FA ar trebui informați despre această opțiune de tratament,

Aderența la tratamentul cu NOAC este în general mai mare decât în cazul tratamentului cu AVK, aceasta fiind facilitate de un profil farmaco-cinetic superior

al NOAC⁴³² (tabel suplimentar 9) și o eficiență și siguranță favorabile, în special în rândul pacienților vulnerabili, incluzând vârstnicii, pacienții cu disfuncție renală sau antecedente de accident vascular cerebral.⁴³³ Întrucât pacienții cu disfuncție renală în stadiul final au fost excluși din RCT-urile originare, schemele de tratament cu doze reduse de rivaroxaban, edoxaban, și apixaban pot fi doar opțiuni în cazul formei severe a BCR [clearance creatinină (CICr) 15-30 mL/min folosind ecuația Cockcroft-Gault].^{434,435}

Luând în considerare faptul că reducerea nejustificată a dozelor este prezentă în practica clinică,⁴³⁶ crescând în acest mod riscul de AVC/embolie sistemică, spitalizare și deces, dar fără a scădea riscul de sângerare,⁴³⁷ tratamentul cu NOAC ar trebui optimizat pe baza profilului de siguranță și eficiență al fiecărui NOAC în cadrul unor subgrupe diferite de pacienți (tabel II).

10.1.4.3 Alte medicamente antitrombotice

În trialul ACTIVE W (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) terapia duală antiplachetară (DAPT) cu aspirină și clopidogrel a fost mai puțin eficientă decât warfarina în prevenția accidentului vascular cerebral, emboliei sistemice, infarctului miocardic și decesul de cauză vasculară (riscul anual de evenimente a fost 5,6% vs. 3,9%, P = 0,0003), cu o rată similar în ceea ce privește sângerările majore.⁴³⁸ În trialul ACTIVE-A pacienții care nu s-au calificat pentru anticoagulare au avut o rată mai mică de complicații trombo-embolice în momentul în care clopidogrel s-a adăugat la terapia cu aspirină în comparație cu aspirina în monoterapie, dar au avut o creștere semnificativă a sângerărilor majore. Aspirina în monoterapie a fost ineficientă în prevenirea accidentului vascular cerebral în comparație cu lipsa tratamentului antitrombotic și s-a asociat cu un

Tabelul II Criterii de selecție a dozei pentru NOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Doza standard	150 mg b.i.d	20 mg o.d.	5 mg b.i.d	60 mg o.d.
Doză scăzută	110 mg b.i.d			30 mg o.d.
Doză redusă		15 mg o.d.	2,5 mg b.i.d.	30 mg o.d.
Criterii de reducere a dozei	Dabigatran 110 mg b.i.d la pacienții cu: <ul style="list-style-type: none"> • Vârsta ≥80 ani • Terapie concomitentă cu verapamil • Risc de sângerare crescut 	CICr 15-49 mL/min	Cel puțin 2 din următoarele 3 criterii: <ul style="list-style-type: none"> • Vârsta ≥80 ani • Greutate corporeală ≤60 kg, sau • Creatinina serică ≥1,5 mg/dL (133 Lmol/L) 	Oricare dintre următoarele: <ul style="list-style-type: none"> • CICr 30-50 mL/min • Greutate corporeală ≤60 kg, sau • Terapie concomitentă cu dronedaronă, ciclosporină, eritromicină, sau ketoconazol

b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); CICr = clearance-ul creatininei; o.d. = omni die (o dată pe zi).

risc mai mare de accident vascular cerebral ischemic la pacienții vârstnici.⁴⁴⁰

Per total, monoterapia antiplachetară este ineficientă în prevenția accidentului vascular cerebral și este potențial dăunătoare (în special în rândul pacienților vârstnici cu FA),^{441,442} întrucât DAPT este asociată cu un risc de sângerare similar cu terapia ACO. Prin urmare, terapia antiplachetară nu ar trebui să fie folosită pentru prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA.

10.1.4.4 Terapia combinată cu anticoagulate orale și medicație antiplachetară

Utilizarea terapiei antiplachetare este încă folosită în practica clinică chiar și la pacienți fără indicație (ex. boală arterială periferică, boală coronariană, patologie cerebro-vasculară) dincolo de FA.⁴⁴³ Există dovezi limitate care să susțină terapia combinată exclusiv pentru prevenția accidentului vascular cerebral în FA, fără efect asupra reducerii accidentului vascular cerebral, infarctului miocardic sau decesului dar cu creșterea substanțială a riscului de sângerări majore și hemoragie intracraniană.^{441,442}

10.1.4.5 Ocluzia și excluderea auriculului atrialului stâng

10.1.4.5.1 Dispozitive de ocluzie a auriculului atrialului stâng

Dispozitivul Watchman a fost comparat cu terapia AVK în RCT [the PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) și PREVAIL (Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy)],⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶ unde închiderea auriculului atrialului stâng a fost non-inferioară terapiei cu AVK în tratamentul prevenției AVC la pacienții cu FA cu risc moderat de a dezvolta AVC, cu posibilitatea de a scădea rata de sângerare în cazul unei urmăriri mai îndelungate.⁴⁴⁷ Închiderea auriculului atrialului stâng poate reduce riscul de AVC la pacienții la care ACO este contraindicată.^{448,449}

Un registru European extins a raportat o rată mare de succes (98%) legată de implantare, cu o rată de complicații legate de procedură acceptabilă de 4% la 30 zile.⁴⁵⁰ Cu toate acestea, procedura de implantare poate cauza complicații serioase (au fost raportate rate mai mari de evenimente în lumea reală comparativ cu studiile sponsorizate de industrie, identificând eventual o tendință de subraportare), iar tromboza legată de dispozitiv poate să nu fie o constatare benignă.⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴ Managementul antitrombotic după închiderea auriculului atrialului stâng nu a fost evaluat într-o

manieră randomizată și este bazat pe studii istorice și include cel puțin aspirina (Tabelul 12). Pentru pacienții care nu tolerează nici o terapie antiplachetară, abordarea epicardică a cateterului (ex. sistemul Lariat) sau cliparea toracoscopică a auriculului atrialului stâng pot fi o opțiune.^{455,456}

De notat non-inferioritatea ocluziei AAS comparative cu tratamentul AVK a fost condusă în special de prevenirea accidentului vascular hemoragic, cu o tendință spre mai multe accidente vasculare ischemice. Limitările închiderii AAS ca strategie de reducere a accidentului vascular cerebral asociată cu FA include, de asemenea, faptul că FA se comportă ca un marker de risc pentru accidental vascular cerebral. Sistarea terapiei cu ACO după închiderea AAS poate duce la subtratatarea riscului general de AVC legat de cardiomiopatia atrială.

10.1.4.5.2 Ocluzia sau excluderea chirurgicală a auriculului atrialului stâng

Multiple studii observaționale au indicat fezabilitatea și siguranța închiderii/ excluderii chirurgicale a auriculului atrialului stâng dar există doar date limitate privind studiile controlate disponibile.⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹ Fluxul rezidual la nivelul AAS sau închiderea incompletă a AAS pot fi asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral.⁴⁶⁰ În cele mai multe studii, închiderea sau excluderea AAS a fost efectuată în cursul operației pe cord deschis și, în ultimii ani, în combinație cu ablația chirurgicală a FA^{459,461} sau ca procedură toracoscopică izolată. Un mare trial controlat randomizat la pacienții care asociază proceduri chirurgicale cardiace este în desfășurare.⁴⁶²

Cea mai comună justificare pentru închiderea/excluderea AAS în practica clinică este un risc de sângerare perceput ca fiind ridicat, sau, mai rar, contraindicații pentru ACO.⁴⁵⁰ Cu toate acestea, ocluzarea AAS nu a fost testată în mod aleatoriu în astfel de populații. Majoritatea pacienților care în urmă cu câțiva ani ar fi fost considerați nepotriviți pentru anticoagularea orală cu AVK acum par să se descurce relativ bine cu NOAC^{433,463,464} și ocluzionarea AAS nu a fost comparată cu terapia cu NOAC la pacienții cu risc de sângerare sau cu închiderea/ excluderea chirurgicală a AAS. Aspirina administrată pe termen lung este o strategie comună la acești pacienți⁴⁶⁵ și se pune întrebarea dacă un NOAC nu ar fi o mai bună strategie dacă aspirina este tolerată. Este nevoie de studii pentru a defini cele mai bune indicații de închidere/ excludere a AAS în comparație cu terapia NOAC la pacienți cu contraindicații absolute sau relative de anticoagulare, la cei

care suferă de accident vascular cerebral ischemic sub terapie anticoagulantă, precum și pentru evaluarea tratamentului antitrombotic adecvat după închiderea AAS.

10.1.4.6 Anticoagularea orală pe termen lung raportată la încărcătura fibrilației atriale

Deși riscul de AVC ischemic/ embolie sistemică este mai mare la FA non-paroxistică vs. FA paroxistică și progresia FA este asociată cu un exces de efecte adverse,^{169,446} pattern-ul temporal al FA determinat clinic nu ar trebui să afecteze decizia de ACO pe termen lung, care este determinată de prezența factorilor de risc pentru AVC.¹⁵⁶ Managementul pacienților cu episoade tahiaritmice atriale/ FA subclinică este revizuit în secțiunea 16. Riscul de AVC la pacienții cu episoade tahiaritmice atriale poate fi scăzut față de pacienții cu FA diagnosticată, iar AVC-ul poate surveni fără o relație temporală cu episoadele tahiaritmice atriale (AHRE)/ FA subclinică, subliniind mai degrabă rolul său de marker de risc decât a fi un factor de risc de AVC.^{4,172} Dacă AHRE și FA subclinică au aceleași cerințe terapeutice ca și FA clinică⁷, este în prezent neclar, iar beneficiul clinic net al ACO pentru AHRE/ FA subclinică >24 h este în prezent în curs de evaluare în cadrul mai multor RCT-uri.⁴

De notat, pacienții cu FA subclinică/ AHRE pot dezvolta tahiaritmii cu durata mai mare de 24 ore⁴⁶⁸ sau FA clinică; prin urmare se recomandă monitorizarea atentă a acestor tipuri de pacienți, luând în considerare chiar și monitorizarea de la distanță în special în cazurile cu AHRE îndelungate și profil de risc mai

ridicat.⁴⁶⁹ Având în vedere natura dinamică a FA precum și a riscului de AVC, o durată înregistrată într-o perioadă de monitorizare nu va fi neapărat aceeași în următoarea perioadă.

10.1.4.7 Anticoagularea orală pe termen lung raportată la strategia de control al simptomelor

Controlul simptomelor se concentrează pe un control centrat pe pacient și orientat pe simptome și se adresează controlului ratei sau ritmului. Din nou, strategia controlului simptomatologiei nu trebuie să afecteze deciziile referitoare la ACO pe termen lung care este determinată de prezența factorilor de risc de AVC și nu de valoarea estimată a succesului în menținerea ritmului sinusal.

10.1.5. Managementul riscului de sângerare legat de anticoagulare

10.1.5.1 Strategii de minimizare a riscului de sângerare

Asigurarea unui tratament de calitate cu AVK (TTR >70) și alegerea dozelor potrivite de NOAC (conform criteriilor de reducere a dozelor specificate în prospectul respectivelor medicamente) reprezintă aspecte importante pentru minimalizarea riscului de sângerare. Așa cum s-a discutat în secțiunea 10.1.2, o atenție deosebită în ceea ce privește factorii de risc modificabili, trebuie acordată la fiecare contact cu pacientul, iar evaluarea formală a riscului de sângerare este de dorit pentru identificarea pacienților cu risc crescut care ar trebui urmăriți și reevaluați mai frecvent (ex. la 4 săptămâni mai degrabă decât la 4-6

Tabelul 12 Terapia antitrombotică după ocluzia auriculului atrialului stâng

Dispozitiv/pacient	Aspirină	ACO	Clopidogrel	Comentarii
Watchman / risc scăzut de sângerare	75-325 mg / zi pe termen nelimitat	După procedură se începe tratamentul cu warfarină (INR țintă 2-3) până la 45 de zile sau se continuă până când etanșarea adecvată a AAS este confirmată prin ETE. NOAC este o alternativă posibilă.	Inițial 75 mg/zi când se oprește terapia cu ACO, se continuă până la 6 luni după procedură	Unele centre nu mențin ACO în momentul procedurii (nu există date care să susțină/conteste această abordare)
Watchman / risc înalt de sângerare	75-325 mg / zi pe termen nelimitat	Niciunul	75 mg/zi pentru 1-6 luni, în timp ce se asigură etanșarea adecvată a AASa	Clopidogrelul este adesea administrat pentru o perioadă mai scurtă de timp în situații cu risc foarte ridicat
ACP/Amulet	75-325 mg / zi pe termen nelimitat	Niciunul	75 mg/zi pentru 1-6 luni, în timp ce se asigură etanșarea adecvată a AASa	Clopidogrel poate înlocui pe termen lung aspirina dacă este mai bine tolerat

ACP = Amplatzer™ Cardiac Plug; INR = international normalized ratio; AAS = apendicele atrial stâng; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; NOAC = anticoagulante orale non-vitamina K antagoniste; ACO = anticoagulant oral; ETE = ecocardiografie transesofagiană.

Notă: Se administrează aspirină sau clopidogrel înainte de procedură dacă nu este sub tratament. Heparină cu timp de coagulare activat >250 secunde înainte sau imediat după puncția transesofagiană pentru toți pacienții, urmată de HGMM atunci când este nevoie de warfarină.

^a Surgere mai mică de 5 mm.

luni).⁴⁰⁷ Administrarea concomitentă, în mod regulat a medicației antiplachetare sau a antiinflamatoarelor non-steroidiene (AINS) ar trebui evitată la pacienții anticoagulați. Riscul de sângerare este dinamic, iar atenția acordată modificărilor profilului factorilor de risc hemoragic este un predictor puternic al evenimentelor hemoragice majore, în special în primele 3 luni.³⁸⁹

10.1.5.2 Grupuri cu risc ridicat

Anumite grupe populaționale de FA cu risc înalt au fost subreprezentate în RCT incluzând extremele de vârstă (≥ 90 ani), pacienți cu afectare cognitivă/ demență, hemoragie recentă sau anterioare de hemoragie intracerebrală, boală renală în stadiul final, insuficiență hepatică, cancer, etc. Datele observaționale sugerează că acești pacienți sunt la risc înalt de accident vascular ischemic și deces, majoritatea putând beneficia de ACO.

Pacienții cu alterări ale probelor funcționale hepatice pot fi la risc mai crescut de sângerare sub tratament cu AVK, posibil mai redus cu NOAC. Date observaționale la pacienții cirolici sugerează că reducerea riscului de AVC ischemic depășește riscul de sângerare.⁴⁷⁰⁻⁴⁷²

În cazul pacienților care au avut un eveniment hemoragic recent atenția ar trebui acordată gestionării patologiei predispozante (ex. ulcer care sângerează sau polip la un pacient cu hemoragie gastrointestinală) și reintroducerii ACO cât mai curând posibil, ca parte a unei decizii luate de o echipă multidisciplinară. Trebuie luate în considerare medicamente precum apixaban sau dabigatran 110 mg x 2/zi care nu se asociază unui risc în exces de hemoragie gastrointestinală în comparație cu warfarina. În situațiile în care ACO nu este reintrodus există un risc mai crescut de AVC și deces comparativ cu reintroducerea ACO, deși riscul de sângerare este mai mare.⁴⁷³ Similar, tromboprofilaxia în cancer necesită o echipă multidisciplinară care să pună în balanță reducerea riscului de AVC și riscul hemoragic, care depinde de tipul de cancer, locația cancerului, stadiul, terapii antineoplazice etc.

Tromboprofilaxia grupelor specifice cu risc înalt sunt discutate în detaliu în secțiunea II.

10.1.6 Instituirea conduitei de evitare a AVC

În cadrul cohortelor observaționale populaționale, atât accidentul vascular cerebral cât și decesul reprezintă puncte finale relevante, anumite decese putând fi atribuite AVC fatale (luând în considerare faptul că punctele finale nu sunt adjuocate în cohortele popu-

laționale iar imagistica cerebrală sau autopsiile nu sunt obligatorii). ACO au redus semnificativ riscul de AVC (cu 64%) și mortalitatea de orice cauză (cu 26%) comparativ cu grupul de control sau placebo,⁴¹² ca atare punctele finale de AVC și/sau mortalitate sunt relevante în luarea deciziei de tromboprofilaxie.

Valoarea prag de inițiere a ACO pentru prevenția AVC, punând în echilibru reducerea riscului de AVC ischemic și cel de hemoragie intracerebrală și QoL asociat, a fost estimat la 1,7%/an pentru warfarină și 0,9%/an pentru NOAC (datele despre dabigatran au fost utilizate pentru analiza modelatoare).⁴⁷⁴ Valoarea prag pentru warfarină poate fi mai redusă dacă se obține un control de calitate al anticoagulării cu media TTR $>70\%$.⁴⁷⁵

Date fiind limitările scorurilor clinice de risc, natura dinamică a riscului de AVC, riscul mai crescut de deces și AVC în rândul pacienților cu FA și \geq cu 1 factor de risc nelegat de sex și beneficiul clinic net al ACO pentru acești pacienți, recomandăm o abordare bazată pe factorii de risc pentru prevenirea AVC decât una bazată pe grupele de pacienți cu „risc înalt” (definite artificial). Ca regulă, se face prevenția AVC cu excepția pacienților cu risc redus, iar scorul CHA₂DS₂-VASc ar trebui aplicat într-o manieră reducționistă, în scopul administrării sau nu a ACO.⁴⁷⁶

Primul pas în luarea deciziilor („A” Anticoagulare/ Evitare AVC) este identificarea pacienților care nu necesită terapie antitrombotică. Pasul 2 este prevenția AVC (ex. ACO) celor cu ≥ 1 factor de risc nelegat de sex (nivelul de evidență diferă, cu multiple trialuri clinice pentru pacienții cu ≥ 2 factori de risc ai AVC și subgrupe observaționale/ din trialuri la pacienții cu cu 1 factor de risc nelegat de sex). Pasul 3 este alegerea ACO – un NOAC (dată fiind eficacitatea lor relativă, siguranța și comoditate, aceste medicamente sunt în general prima alegere de ACO pentru prevenirea AVC la pacienții cu FA) sau AVK (cu un bun TTR la $>70\%$). Această cale în „3 pași pentru FA”,^{182,477} în scopul stratificării riscului și deciziei de tratament este ilustrată în Figura 12.

10.2 „B” Un control mai bun al simptomelor

10.2.1 Controlul frecvenței cardiace

Controlul frecvenței este o parte integrantă a managementului FA și este adesea suficient pentru a îmbunătăți simptomele legate de aceasta. Există foarte puține dovezi solide care să informeze cu privire la cel mai bun tip și cea mai bună intensitate a tratamentului antiaritmie.⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁶

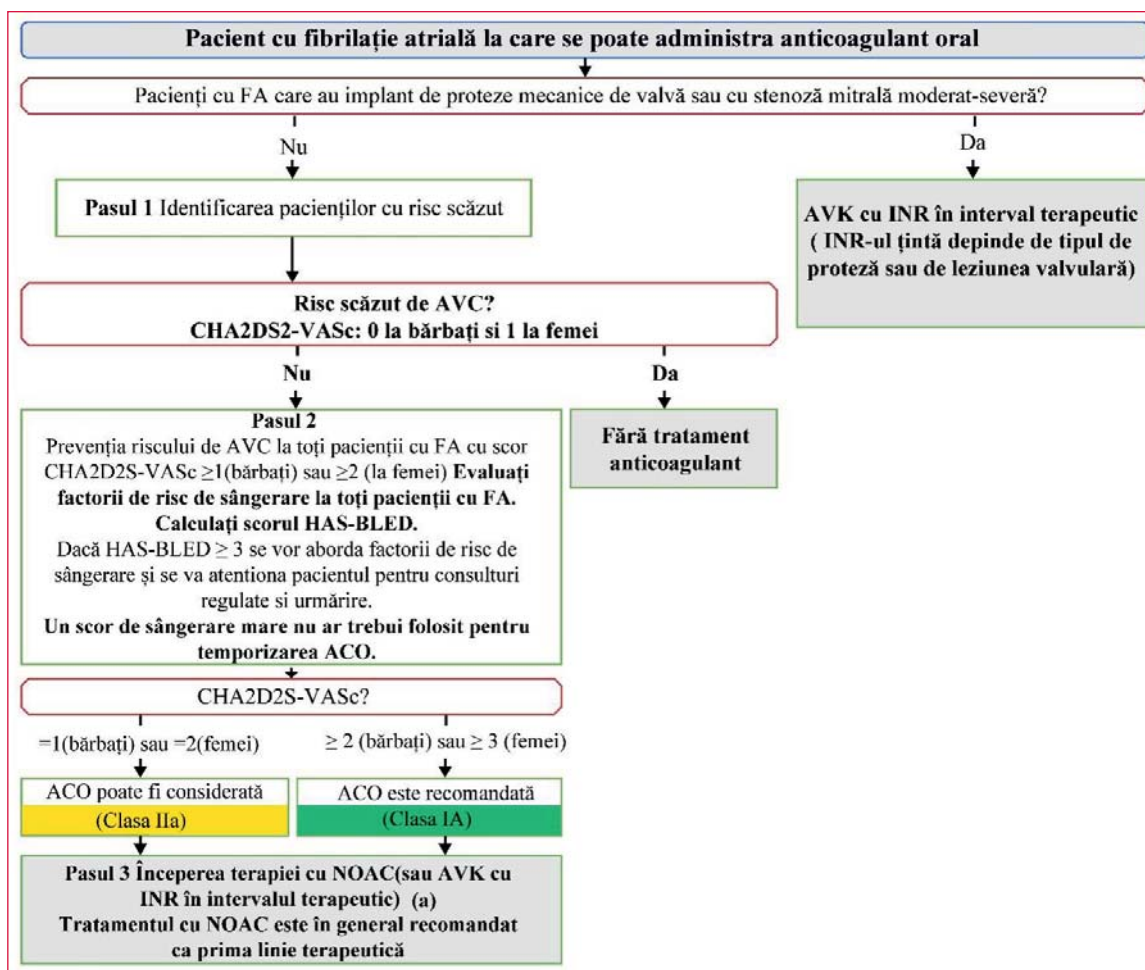


Figura 12 „A” - Anticoagulați/ Evitați accidentul vascular cerebral: Calea „FA în 3 trepte”. FA = fibrilație atrială; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 de ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârstă 65-74 ani, categorie de sex (feminin); HAS-BLED = Hipertensiune arterială, funcție renală / hepatică anormală, accident vascular cerebral, antecedente de sângerare sau predispoziție, INR labil, vârstnici (> 65 ani), medicamente / alcool concomitent; INR = raport internațional normalizat; NOAC = anticoagulant oral antagonist fără vitamina K; ACO = anticoagulant oral; S_{AMe}-TT2R2 = Sex (femeie), Vârstă (<60 de ani), Istoric medical, Tratament (medicament (e) care interacționează), Consumul de tutun, Rasă (non-caucasiană) ; TTR = timpul în intervalul terapeutic; AVK = antagonist al vitaminei K.

10.2.1.1.1 Ținta/ Intervalul optim al frecvenței ventriculare

Ținta optimă a frecvenței cardiace la pacienții cu FA este neclară. În studiul RACE (*Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation*) II RCT al pacienților cu FA permanentă, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește un compozit de evenimente clinice, clasa New York Heart Association (NYHA), sau a spitalizării între componenta strictă [țintă de ritm cardiac <80 bătăi pe minut (bpm) în repaus și <110 bpm în timpul exercițiilor fizice moderate] și cea mai permisivă (țintă de ritm cardiac <110 bpm),^{487,488} similar cu o analiză din studiile AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) și RACE.⁴⁸⁹

Prin urmare, un control indulgent al ritmului este o abordare inițială acceptabilă, indiferent de tipul de IC (mai puțin în cazul cardiomiopatiei induse de tahicardie), cu excepția cazului în care simptomele impun un control mai strict al frecvenței (figura 13).

10.2.1.2 Medicație

Controlul farmacologic al frecvenței cardiace poate fi realizat cu beta-blocante, digoxină, diltiazem și verapamil, sau terapie combinată (tabelul 13).

Unele medicamente antiaritmice (MAA) au, de asemenea, proprietăți de limitare a ritmului (de exemplu, amiodarona, dronedarona, sotalol), dar, în general, acestea trebuie utilizate numai pentru controlul ritmului. Alegerea medicamentelor de control al ritmu-

Recomandări pentru prevenția evenimentelor trombo-embolice la pacienții cu FA

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Pentru a preveni riscul de AVC la pacienții cu FA care sunt eligibili pentru ACO, se recomandă NOAC în detrimentul AVK (cu excepția pacienților diagnosticați cu stenoză mitrală moderat-severă sau valve cardiace mecanice). ^{423,424}	I	A
Pentru evaluarea riscului de AVC, se recomandă o abordare bazată pe factorii de risc, folosind scorul CHA2DS2-VASc pentru a putea identifica inițial pacienții cu risc scăzut (scor CHA2DS2-VASc= 0 în cazul bărbaților și 1 la femei), care nu ar trebui să primească terapie anti-trombotică. ^{334,388}	I	A
ACO se recomandă pentru prevenția riscului de AVC în FA la pacienții cu un scor CHA2DS2-VASc ≥2 la bărbați și ≥3 la femei). ⁴¹²	I	A
ACO ar trebui luate în considerare pentru prevenirea AVC la pacienții diagnosticați cu FA cu un scor a CHA2DS2-VASc de 1 la bărbați sau 2 la femei. Tratamentul ar trebui individualizat pe baza unor beneficii nete din punct de vedere clinic și a valorilor/preferințelor pacientului. ^{338,378,380}	IIa	B
Pentru evaluarea riscului de sângerare, se recomandă o evaluare formală structurată a riscului de sângerare bazată pe scorul de risc pentru a putea identifica factorii nemodificabili și pentru a putea manageria factorii modificabili în cazul tuturor pacienților cu FA, dar și pentru a identifica pacienții cu risc înalt de sângerare ce ar trebui programați cât mai curând pentru consulturi mai frecvente. ^{388,395,404,406}	I	B
Pentru o evaluare formală a riscului de sângerare bazată pe un scor de risc, scorul HAS-BLED ar trebui luat în considerare pentru a ajuta la abordarea factorilor de risc de sângerare modificabili și pentru a identifica pacienții cu risc ridicat de sângerare (scor HAS-BLED ≥3) pentru o evaluare clinică precoce și mai frecventă. ^{388,395,404,406}	IIa	B
Se recomandă reevaluarea riscului de accident vascular cerebral și de hemoragie la intervale periodice pentru a informa deciziile de tratament (de exemplu, inițierea de ACO la pacienții care nu mai prezintă un risc scăzut de AVC) și să abordeze factorii de risc de sângerare potențial modificabili. ^{c 389,478,479}	I	B
La pacienții cu FA care prezintă inițial un risc scăzut de AVC, prima reevaluare a riscului de AVC trebuie făcută la 4-6 luni după evaluarea index. ³⁸⁵⁻³⁸⁷	IIa	B
Dacă se utilizează un AVK, se recomandă un INR țintă de 2,0-3,0, cu un TTR individual ≥70%. ⁴¹⁴	I	B
La pacienții sub terapie cu AVK cu timp scăzut în intervalul terapeutic INR (de exemplu, TTR <70%), opțiunile recomandate sunt:	I	B
• Trecerea la un NOAC, dar asigurând o bună aderență și persistență la tratament ^{415,416} ; sau	I	B
• Eforturi pentru îmbunătățirea TTR (de exemplu: educație/consiliere și verificări mai frecvente ale INR-ului). ⁴⁸⁰	IIa	B
Terapia antiplachetară singură (monoterapie sau aspirină în asociere cu clopidogrel) nu este recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în FA. ^{440,441,480,481}	III	A
Riscul de sângerare estimat, în absența contraindicațiilor absolute pentru ACO, nu ar trebui să ghideze în sine deciziile de tratament pentru a utiliza ACO pentru prevenirea accidentului vascular cerebral.	III	A
Modelul clinic al FA (adică detectată prima dată, paroxistică, persistentă, persistentă de lungă durată, permanentă) nu trebuie să condiționeze indicația la tromboprolifaxie. ¹⁶⁰	III	B
 Recomandări pentru includerea sau excluderea AAL 		
Ocluzia AAS poate fi luată în considerare pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FA și contraindicații pentru tratament anticoagulant pe termen lung (de exemplu: sângerare intracraniană fără o cauză reversibilă). ^{448,449,481,482}	IIb	B
Ocluzia sau excluderea chirurgicală a AAS poate fi luată în considerare pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu FiA care sunt supuși unui tratament chirurgical. ^{459,483}	IIb	C

FA = fibrilație atrială; TA = tensiune arterială; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 ani, Diabet zaharat, Accident vascular cerebral, Boală vasculară, Vârsta 65-74 ani, Categoria de sex (feminin); HAS-BLED = Hipertensiune arterială, Funcție renală/ hepatică anormală, Accident vascular cerebral, Antecedente sau predispoziție la sângerare, INR labil, Vârstnic (>65 ani), Medicamente/alcool concomitent; INR = international normalized ratio; AAS = apendice atrial stâng; NOAC = anticoagulant oral care nu este antagonist al vitaminei K; AINS = antiinflamatoare non-steroidiene; ACO = anticoagulante orale; TTR = timp în intervalul terapeutic; AVK = antagonist al vitaminei K.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

^c Inclusiv TA necontrolată; INR labil (la un pacient care ia AVK); excesul de alcool; utilizarea concomitentă de AINS sau aspirină la un pacient anticoagulat; tendința de sângerare sau predispoziția (de exemplu, tratarea ulcerului gastric, optimizarea funcției renale sau hepatice etc.)

lui depinde de simptome, comorbidități și de potențialele efecte secundare (tabelul 13).

Beta-blocantele sunt adesea agenți de control al ritmului de primă linie, în mare parte pe baza unui control mai bun al ritmului acut. În mod interesant, beneficiul prognostic al beta-blocanțelor observat la pacienții cu IC cu fracție de ejecție redusă (HFrEF) cu ritm sinusal a fost pus sub semnul întrebării la pacienții cu FA.⁴⁹¹

Blocanții canalelor de calciu non-dihidropiridinici (BCC-NDP) verapamil și diltiazem asigură un control rezonabil al frecvenței⁴⁹² și pot îmbunătăți simptomele legate de FiA⁴⁸⁶ în comparație cu beta-blocantele.

Într-un studiu de mică amploare efectuat la pacienți cu FEVS păstrată, BCC-NDP a păstrat capacitatea de efort și a redus peptida natriuretice de tip B.^{493,494}

Digoxina și digitoxina nu sunt eficiente la pacienții cu un tonus simpatic crescut. Studiile observaționale

au asociat utilizarea digoxinei cu un risc de mortalitate crescut la pacienții cu FA.⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷

Această constatare s-a datorat mai degrabă unor prejudecăți de selecție și de prescriere decât daunelor cauzate de digoxină⁴⁹⁸⁻⁵⁰¹, în special pentru că digoxina este prescrisă în mod obișnuit pacienților în stare severă.⁵⁰² Dozele mai mici de digoxină pot fi asociate cu un prognostic mai bun.⁵⁰² Un RCT în curs de desfășurare abordează utilizarea digoxinei la pacienții cu HFrEF.⁵⁰³

Amiodarona poate fi utilă ca ultimă soluție atunci când ritmul cardiac nu poate fi controlat cu terapia combinată la pacienții care nu se califică pentru controlul non-farmacologic al frecvenței, de exemplu, ablația și patingul nodului atrioventricular, în ciuda efectelor adverse extracardiace ale medicamentului⁵⁰⁴ (tabelul 13).

10.2.1.3 Controlul frecvenței cardiace în acut

În situațiile acute, medicii trebuie să evalueze întotdeauna cauzele subiacente, cum ar fi infecția sau

anemia. Beta-blocantele și diltiazem/verapamil sunt preferate în locul digoxinei, datorită debutului rapid al acțiunii lor și a eficacității acestora la un tonus simpatic crescut.⁵⁰⁷⁻⁵¹¹

Alegerea medicamentului (tabelul 13 și figura 14) și a frecvenței cardiace țintă va depinde de caracteristicile pacientului, de simptome, de valoarea FEVS și de hemodinamică, dar o abordare indulgentă a frecvenței cardiace inițiale pare acceptabilă (figura 13). Este posibil să fie necesară o terapie combinată. La pacienții cu ICFER, trebuie utilizate betablocantele, digitalicele sau combinația acestora.^{512,513}

La pacienții în stare critică și la cei cu funcție sistolică a VS sever afectată, amiodarona i.v. poate fi utilizată.^{504,514,515} La pacienții instabili, trebuie luată în considerare cardioversia de urgență (punctul 11.1).

10.2.1.4 Ablația de nod atrioventricular și stimulare cardiacă definitivă

Ablația nodului atrioventricular și implantarea stimulatorului cardiac pot controla frecvența ventricu-

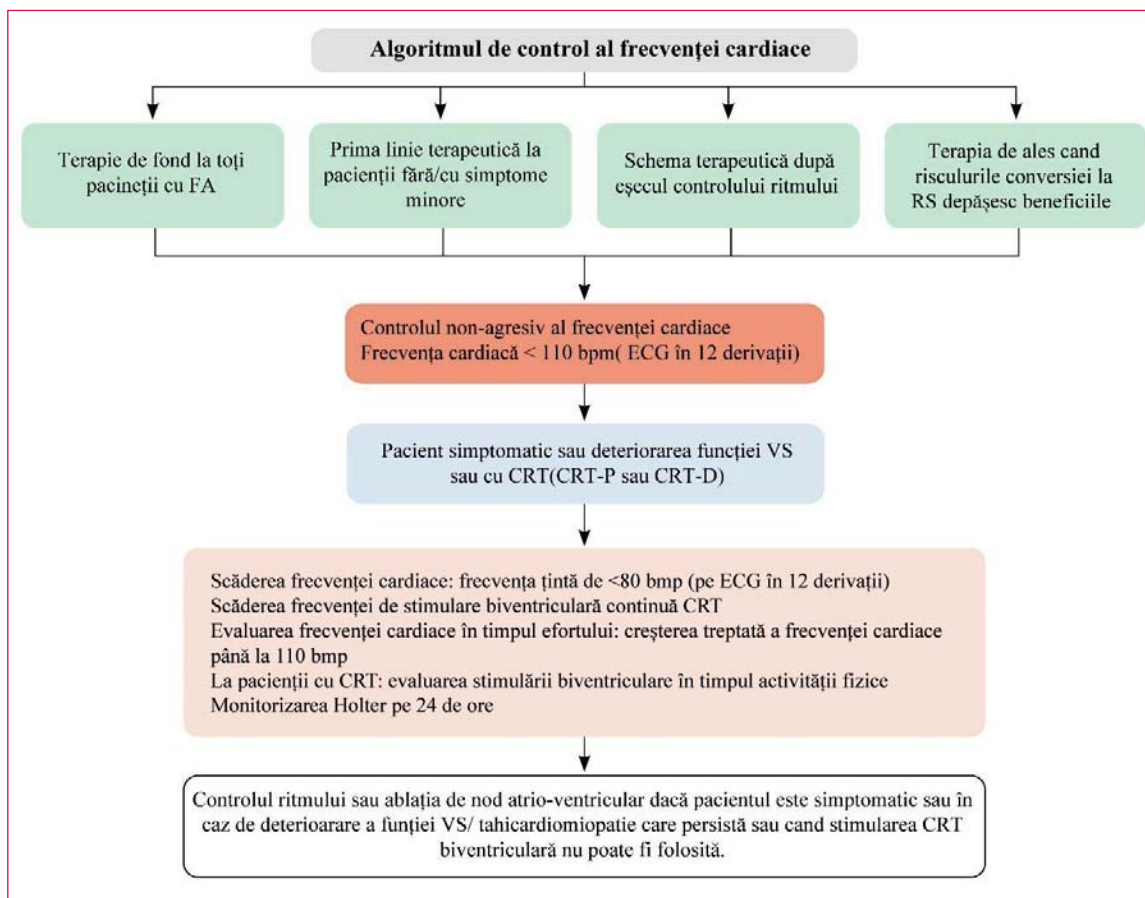


Figura 13 Algoritmul terapiei de control al ratei.⁴⁹⁰ FA = fibrilație atrială; NVA = nod atrioventricular; bpm = bătăi pe minut; BV = biventricular; CRT = terapie de resincronizare cardiacă; CRT-D:terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator; CRT-P = stimulator cardiac cu terapie de resincronizare cardiacă; ECG = electrocardiogramă; VS = ventriculul stâng; RS = ritm sinusal.

Tabelul 13 Medicamente pentru controlul frecvenței cardiace în FAa

	Administrare i.v.	Doza uzuală de întreținere orală	Contraindicații
Beta-blocanți			
Metoprolol tartrat	2,5-5 mg bolus i.v.; până la 4 doze	25-100 mg b.i.d.	În caz de astm, se utilizează beta-1-blocanți. Contraindicație în IC acută și în caz de bronhospasm sever în antecedente.
Metoprolol XL (succinat)	N/A	50-400 mg o.d.	
Bisoprolol	N/A	1,25-20 mg o.d.	
Atenolol	N/A	25-100 mg o.d.	
Esmolol	500 mg/kg în bolus i.v. timp de 1 minut; urmat de 50-300 mg/kg/min	N/A	
Landiolol	100 mg/kg în bolus i.v. timp de 1 min; urmat de 10-40 mg/kg/min ⁵⁰⁵	N/A	
Nebivolol	N/A	2.5-10 mg o.d.	
Carvedilol	N/A	3.125-50 mg b.i.d.	
Antagoniști non-dihidropiridinici canalelor de calciu			
Verapamil	2,5-10 mg bolus i.v. peste 5 min.	40 mg b.i.d. până la 480 mg (eliberare prelungită) o.d.	Contraindicație în ICFER Adaptarea dozelor în insuficiența hepatică și renală
Diltiazem	0,25 mg/kg bolus i.v. timp de 5 min, apoi 5-15 mg/h	60 mg t.i.d. până la 360 mg (eliberare prelungită) o.d.	
Glicozide digitale			
Digoxin	0,5 mg bolus i.v. (0,75-1,5 mg pe parcursul a 24 de ore în doze divizate)	0,0625-0,25 mg o.d.	Niveluri plasmatice ridicate asociate cu o mortalitate crescută Verificați funcția renală înainte de începerea tratamentului și adaptați doza la pacienții cu IRC
Digitoxin	0,4-0,6 mg	0,05-0,1 mg o.d.	
Altele			
Amiodaronă	300 mg i.v. diluat în 250 ml de dextroză 5% timp de 30-60 min (de preferință prin canulă venoasă centrală), urmat de 900-1200 mg i.v. timp de 24 de ore diluat în 500-1000 ml de dextroză. ml prin intermediul unei canule venoase centrale	200 mg o.d. după încărcare 3 x 200 mg pe zi timp de 4 săptămâni, apoi 200 mg pe zi ⁵³⁶ d (reduceți alte medicamente de control al frecvenței în funcție de frecvența cardiacă)	În caz de boală tiroidiană, numai dacă nu există alte opțiuni

FA = fibrilație atrială; b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); BCR = boală cronică de rinichi; IC = insuficiență cardiacă; ICFER = IC cu fracție de ejecție redusă; i.v. = intravenos; min = minute; N/A = nu este disponibil sau nu este disponibil pe scară largă; o.d. = omni die (o dată pe zi); t.i.d. = ter in die (de trei ori pe zi).

^a Toate antiaritmicele sunt contraindicate în sindromul Wolff-Parkinson-White, de asemenea amiodaronă i.v..

^b Există și alte beta-blocanți, dar nu sunt recomandate ca tratament specific de control al frecvenței în FA și, prin urmare, nu sunt menționate aici (de exemplu, propranolol și labetalol).

^c Nu există date privind atenololul; nu trebuie utilizat în HFrEF.

^d Regimul de încărcare poate varia; doza i.v. trebuie luată în considerare la calcularea încărcăturii totale.

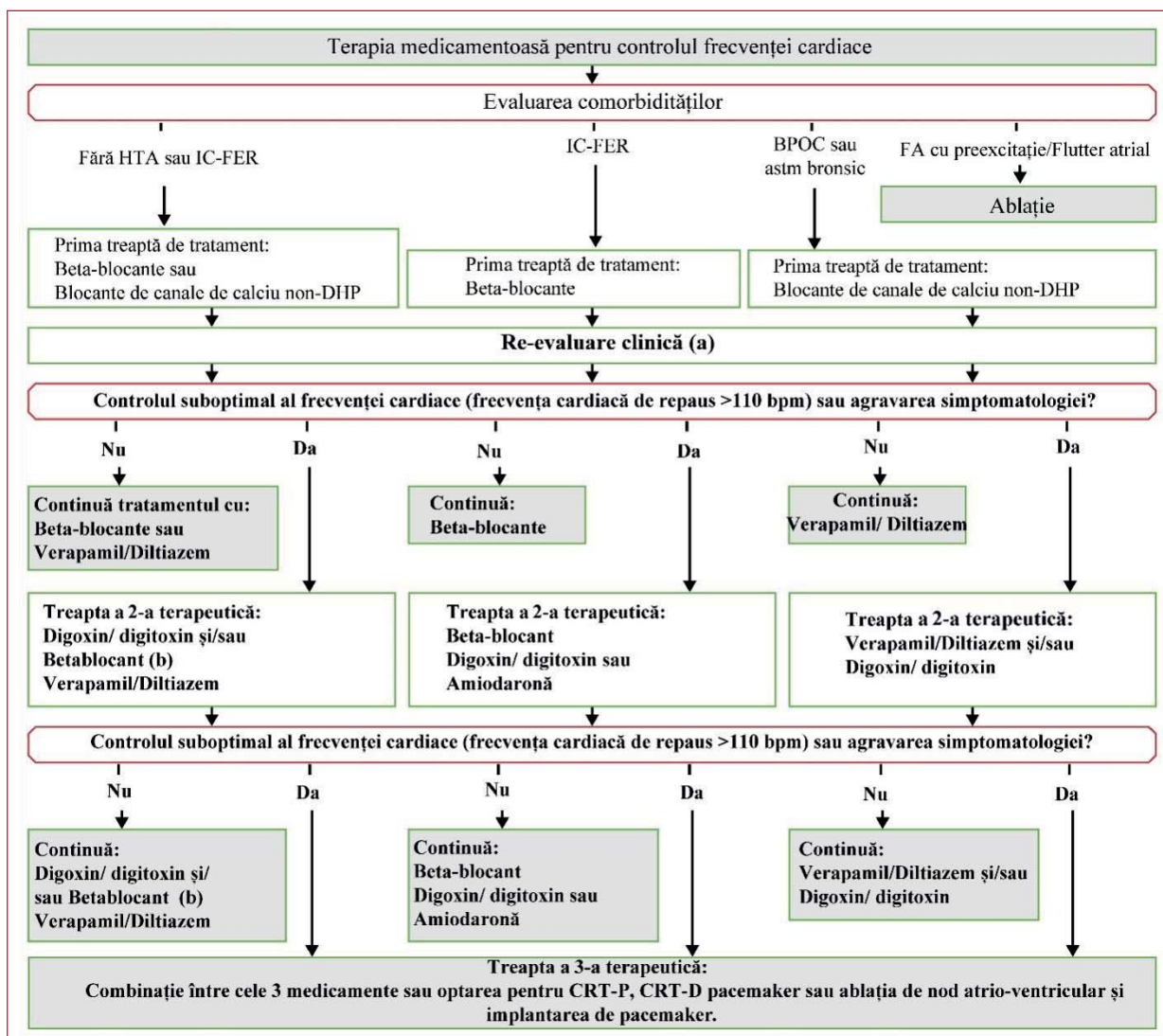


Figura 14 Alegerea medicamentelor de control al frecvenței cardiace.⁴⁹⁰ FA = fibrilație atrială; FA = flutter atrial; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică; CRT-D = terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator; CRT-P = stimulator cardiac cu terapie de resincronizare cardiacă; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; NDCC = blocant non-dihidropiridinic al canalelor de calciu. Reevaluarea clinică ar trebui să se concentreze pe evaluarea ritmului cardiac în repaus, a simptomelor legate de FA/FA și a calității vieții. În cazul controlului ratei suboptim (ritmul cardiac în repaus >110 bpm), agravarea simptomelor sau a calității vieții se vor lua în considerare opțiunile de tratament de linia a doua și, dacă este necesar, linia a treia. Instituire atentă de beta-blocant și blocante de canale de calciu non-dihidropiridinice, Holter 24 de ore pentru a verifica bradicardia.

lară atunci când medicația eșuează. Procedura este relativ simplă și are o rată scăzută de complicații și un risc scăzut de mortalitate pe termen lung,^{516,517} în special atunci când stimulatorul cardiac este implantat cu câteva săptămâni înainte de ablația nodului atrio-ventricular și ritmul inițial de stimulare după ablație este stabilit la 70-90 bpm.^{518,519}

Procedura nu înrăutățește funcția VS⁵²⁰ și poate chiar să îmbunătățească FEVS la pacienții selecți.⁵²¹⁻⁵²³

Majoritatea studiilor au inclus pacienți mai în vârstă cu speranță de viață limitată. Pentru pacienții mai

tineri, ablația nodului atrioventricular trebuie luată în considerare numai dacă există o nevoie urgentă de control al frecvenței și după ce au fost analizate cu atenție toate celelalte opțiuni de tratament farmacologic și nefarmacologic. Alegerea terapiei de stimulare (stimulare ventriculară dreaptă sau biventriculară) va depinde de caracteristicile pacientului.^{524,525} Stimularea fascicului His după ablația nodului atrioventricular poate deveni o alternativă atractivă de stimulare,⁵²⁶ în prezent fiind testat în diverse studii clinice în curs de desfășurare (NCT02805465, NCT02700425). La pacienții sever simptomatici cu FA permanentă și

cel puțin o spitalizare pentru IC, poate fi preferată ablația nodului atrioventricular combinată cu terapia de resincronizare cardiacă (CRT). Într-un RCT de mică amploare, rezultatul compozit primar (deces sau spitalizare pentru IC, sau agravarea IC) a fost semnificativ mai puțin frecvent în grupul ablație + CRT față de lotul tratat medicamentos (P = 0,013), iar pacienții cu ablație + CRT au prezentat o scădere de 36% a simptomelor și a limitărilor fizice la un an de urmărire (P = 0,004).⁵²⁷

Dovezile emergente sugerează că pacingul fascicului His ar putea fi o alternativă la acești pacienți.⁵²⁸

10.2.2 Controlul ritmului

„Strategia de control al ritmului” se referă la încercările de restabilire și menținere a ritmului sinusal și poate implica o combinație de abordări terapeutice, inclusiv cardioversia,^{164,234} medicația antiaritmică,^{233,537,538} și ablația prin cateter,^{539,541} împreună cu un control adecvat al frecvenței, terapie anticoagulantă (secțiunea 10.2.2.2.6) și terapie profilactică cardiovasculară incluzivă (terapie în amonte, inclusiv stilul de viață și gestionarea apneei de somn) (figura 15).

10.2.2.1 Indicații pentru controlul ritmului

Pe baza dovezilor disponibile în prezent din RCT-uri, principala indicație pentru controlul ritmului este reducerea simptomelor legate de FA și îmbunătățirea calității vieții (Figura 15). În caz de incertitudine, o încercare de restabilire a ritmului sinusal pentru a evalua răspunsul la terapie poate fi un prim pas rațional. Factorii care pot favoriza o încercare de control a ritmului ar trebui să fie luați în considerare^{542,543} (Figura

15). Deoarece progresia FA este asociată cu o scădere a calității vieții⁵⁴⁴ și, cu timpul, devine ireversibilă sau mai puțin susceptibilă la tratament,¹⁷⁶ controlul ritmului poate fi o alegere relevantă, deși în prezent nu există dovezi substanțiale că aceasta ar putea conduce la un rezultat diferit. Conform rapoartelor, ratele de progresie a FA au fost semnificativ mai mici prin controlul ritmului decât prin controlul frecvenței.⁵⁴⁵ Vârsta înaintată, FA persistentă și AVC/AIT în antecedente au prezis în mod independent progresia FA,⁵⁴⁵ putând fi luate în considerare atunci când se decide strategia de tratament. Pentru mulți pacienți, o intervenție timpurie pentru a preveni progresia FA ar putea merita să fie luată în considerare,⁵⁴⁶ inclusiv gestionarea optimă a factorilor de risc.²⁴⁵ Studiile în curs de desfășurare la pacienții cu FA simptomatică recent diagnosticată vor evalua dacă intervențiile timpurii de control al ritmului, cum ar fi ablația cu cateterul pentru FA, oferă o oportunitate de a opri modificările patologice anatomice progresive asociate cu FiA.⁵⁴⁷

Cu toate acestea, există dovezi că, cel puțin la unii pacienți, o strategie reușită de control al ritmului prin ablația cateterizată în cazul FA poate să nu afecteze dezvoltarea substratului atrial.⁵⁴⁸ În 2020 sunt așteptate dovezi importante privind efectul terapiei de control precoce al ritmului asupra rezultatelor clinice obținute în studiul EAST (*Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial*), care este în curs de desfășurare.⁵⁴⁹

Recomandările generale privind implicarea activă și informată a pacientului în procesul de decizie comun (secțiunea 9) se aplică și pentru strategiile de control

Recomandări pentru controlul frecvenței ventriculare la pacienții cu FA^a

Recomandări	Clasa ^b	Nivel ^c
Beta-blocantele, diltiazemul sau verapamilul sunt recomandate ca medicamente de primă alegere pentru controlul frecvenței cardiace la pacienții cu FA cu FEVS ≥40%. ^{492,507,511,529}	I	B
Beta-blocantele și/sau digoxina sunt recomandate pentru a controla frecvența cardiacă la pacienții cu FA cu FEVS <40%. ^{486,491,502,512,530-532}	I	B
Terapia combinată care cuprinde diferite antiaritmice trebuie luate în considerare dacă un singur medicament nu atinge ținta frecvenței cardiace. ^{533,534}	IIa	B
O frecvență cardiacă în repaus de <110 bpm (adică un control permisiv al frecvenței cardiace) ar trebui să fie considerată ca țintă inițială a frecvenței cardiace pentru terapia de control. ⁴⁸⁸	IIa	B
Ablația nodului atrioventricular trebuie luată în considerare pentru a controla frecvența cardiacă la pacienții care nu răspund sau sunt intoleranți la terapia intensivă de control a frecvenței cardiace și la antiaritmice, și care nu sunt eligibili pentru controlul ritmului prin ablația AS, acceptând faptul că acești pacienți vor deveni dependenți de un stimulator cardiac. ^{516,523,535,536}	IIa	B
La pacienții cu instabilitate hemodinamică sau cu FEVS sever deprimată, amiodaronă intravenoasă poate fi luată în considerare pentru controlul acut al frecvenței cardiace. ^{504,514,515}	IIb	B

FA = fibrilație atrială; bpm = bătăi pe minut; ECG = electrocardiogramă; AS = atriu stâng; FEVS = fracție de ejecție ventriculară stângă.

^a Vezi secțiunea 11 pentru controlul frecvenței ventriculare în diferite afecțiuni concomitente și populații cu FiA.

^b Clasa de recomandare.

^c Nivelul de evidență.

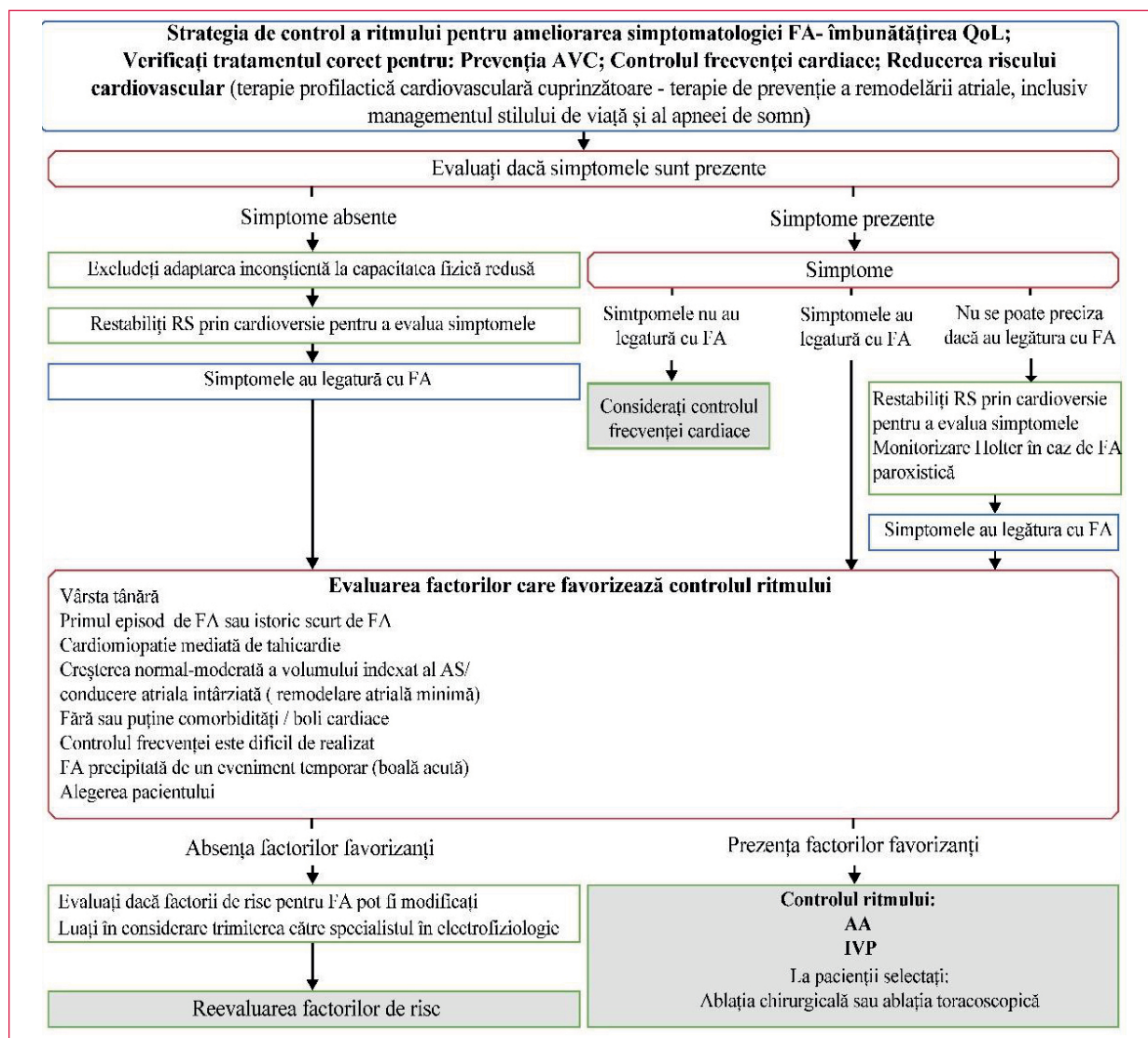


Figura 15 Strategia de control al ritmului. AA = medicament antiaritmice; FA = fibrilație atrială; CMP = cardiomiopatie; CV = cardioversie; IVAS = indicele volumului atrial stâng; IVP = izolarea venelor pulmonare; QoL = calitatea vieții; RS = ritm sinus. a Luați în considerare cardioversia pentru a confirma că absența simptomelor nu se datorează adaptării inconștiente la capacitatea fizică și /sau mentală redusă.

al ritmului. Aceleași principii ar trebui să fie aplicate în cazul pacienților cu FA de sex feminin și masculin atunci când se ia în considerare terapia de control a ritmului.⁵⁵⁰

10.2.2.2 Cardioversia

10.2.2.2.1 Cardioversie imediată/cardioversia electivă

Controlul acut al ritmului poate fi efectuat ca o cardioversie de urgență la un pacient cu FA instabil hemodinamic sau într-o situație care nu este urgentă. Cardioversia electrică sincronă cu curent continuu

Recomandări pentru controlul ritmului

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Terapia de control al ritmului este recomandată pentru îmbunătățirea simptomelor și a calității vieții la pacienții simptomatici cu FA. ⁵⁵¹	I	A

FA = fibrilație atrială; QoL = calitatea vieții.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul dovezilor.

este alegerea preferată la pacienții cu FA compromiși hemodinamic, deoarece este mai eficientă decât cardioversia farmacologică și duce la restabilirea imediată a ritmului sinus.^{554,555} La pacienții stabili, se poate

Încerca fie cardioversia farmacologică, fie cardioversia electrică; cardioversia farmacologică este mai puțin eficientă, dar nu necesită sedare. De remarcat, pre-tratamentul cu MAA (medicație antiaritmică) poate îmbunătăți eficacitatea cardioversiei electrice electivă.⁵⁵⁶ Un RCT a arătat că cardioversia electrică cu energie maximă fixă a fost mai eficientă decât o strategie bazată pe creșterea energiei.⁵⁵⁷

Într-un RCT, o abordare de așteptare și observare doar cu medicație de control al frecvenței și cardioversie atunci când este necesar în primele 48 de ore de la debutul simptomelor a fost la fel de sigură și non-inferioară cardioversiei imediate a FA paroxistice, care adesea se rezolvă spontan în 24 de ore.⁵⁵⁸ Cardioversia electivă se referă la situația în care cardioversia poate fi planificată dincolo de cele mai apropiate ore. Datele observaționale²⁴³ au arătat că terapia prin cardioversie nu a dus la o îmbunătățire a calității vieții legate de FA sau la oprirea progresiei acesteia, dar mulți dintre acești pacienți nu au primit terapii adjuvante de control al ritmului.²⁴³ Alte studii au raportat o îmbunătățire semnificativă a calității vieții la pacienții care își mențin ritmul sinusal după cardioversia electrică, iar singura variabilă asociată independent cu o dimensiune a efectului moderată spre mare a fost ritmul sinusal la 3 luni.²³²

Factorii asociați cu un risc crescut de recurență a FA după cardioversia electivă includ vârsta înaintată, sexul feminin, cardioversia în antecedente, boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC), insuficiența renală, boala cardiacă structurală, indicele de volum al AS mai mare și IC.^{164,559,560} Tratamentul afecțiunilor potențial-modificabile trebuie luat în considerare înainte de cardioversie pentru a facilita menținerea ritmului sinusal (Figura 15).²⁴⁵

În cazul reapariției FA după cardioversia la pacienții cu FA persistentă, o re-cardioversie precoce poate prelungi durata ulterioară a ritmului sinusal.⁵⁶¹

Cardioversia non-urgentă este contraindicată în prezența trombilor AS cunoscuți. Riscul trombo-embolic peri-procedural și utilizarea prelungită a ACO ar trebui luate în considerare indiferent de modul de cardioversie (adică cardioversie farmacologică și electrică) (punctul 10.2.2.2.6). În figura 16 este prezentată o organigramă privind deciziile legate de cardioversie.

10.2.2.2.2 Cardioversia electrică

Cardioversia electrică poate fi efectuată în condiții de siguranță la pacienții sedați, tratați cu midazolam i.v. și/sau propofol sau etomidat.⁵⁶² Monitorizarea TA și oximetria în timpul procedurii trebuie utilizate în mod curent. Ocazional pot fi observate arsuri cuta-

nate. Atropina, izoproterenolul intravenos sau stimularea transcutanată temporară trebuie să fie disponibile în cazul bradicardiei post-cardioversie. Defibrilatoarele bifazice sunt standard datorită eficacității lor superioare în comparație cu defibrilatoarele monofazice.^{563,564} Pozițiile anterioare și posterioare ale electrozilor restabilesc mai eficient ritmul sinusal,^{554,555} în timp ce alte rapoarte sugerează că poziționarea specifică a plăcuțelor electrice nu este de o importanță critică pentru succesul cardioversiei.⁵⁶⁵

10.2.2.2.3 Cardioversia farmacologică (inclusiv „pastila din buzunar”)

Cardioversia farmacologică la ritm sinusal este o procedură electivă indicată la pacienții stabili hemodinamic. Adevărata sa eficacitate este influențată de restabilirea spontană a ritmului sinusal în decurs de 48 de ore de la spitalizare la 76-83% dintre pacienții cu debut FA recent (10-18% în primele 3 ore, 55-66% în 24 de ore și 69% în 48 de ore).⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸

Prin urmare, o strategie de „așteptare și supraveghere” (de obicei pentru <24 h) poate fi luată în considerare la pacienții cu debut FA recent, ca alternativă non-inferioară la cardioversia precoce.⁵⁵⁸

Alegerea unui medicament specific se bazează pe tipul și severitatea bolii cardiace asociate (tabelul 14), iar cardioversia farmacologică este mai eficientă în cazul FA cu debut recent. Flecainida (și alți agenți din clasa Ic), indicată la pacienții fără hipertrofie semnificativă a VS (HVS), disfuncție sistolică a VS sau cardiopatie ischemică, are ca rezultat restabilirea rapidă (3-5 h) și sigură⁵⁶⁹ a ritmului sinusal la >50% dintre pacienți,⁵⁷⁰⁻⁵⁷⁴ în timp ce amiodarona i.v., indicată în principal la pacienții cu IC, are un efect limitat și întârziat, dar poate încetini frecvența cardiacă în decurs de 12 h.^{570,575-577} Vernakalantul intravenos este medicamentul care asigură cea mai rapidă cardioversie, inclusiv la pacienții cu IC ușoară și cardiopatie ischemică, și este mai eficient decât amiodarona⁵⁷⁸⁻⁵⁸³ sau flecainida⁵⁸⁴.

Dofetilida nu este utilizată în Europa și este rar utilizată în afara Europei.

Ibutilida este eficientă pentru a converti flutterul atrial (FLA) la ritm sinusal.⁵⁸⁵

La pacienții selectați din ambulator cu episoade rare de FA paroxistică, o doză orală autoadministrată de flecainidă sau propafenonă este mai puțin eficientă decât cardioversia farmacologică în spital, dar poate fi preferată (permițând o conversie mai rapidă), cu condiția ca siguranța și eficacitatea medicamentului să fi fost stabilite anterior în mediul spitalicesc.⁵⁸⁶ Un medicament de blocare a nodului atrioventricular trebuie instituit în cazul pacienților tratați cu MAA din clasa Ic

(în special flecainidă) pentru a evita transformarea în FLA cu conducere 1:1.⁵⁸⁷

10.2.2.2.4 Urmărirea după cardioversie

Obiectivele urmăririi după cardioversie sunt prezentate în tabelul 15. Atunci când se evaluează eficacitatea unei strategii de control a ritmului, este important să se echilibreze simptomele și efectele secundare ale MAA. Pacienții ar trebui să fie re-evaluați după cardioversie pentru a stabili dacă o strategie alternativă de control a ritmului, inclusiv ablația prin

cateter sau o abordare bazată pe controlul ritmului este necesară, în detrimentul tratamentului actual.

10.2.2.3 Ablația prin cateter a fibrilației atriale

Ablația FA prin cateter este un tratament bine stabilit pentru prevenirea recurențelor de FA.^{1,602-604}

Atunci când este efectuată de personal instruit co-respunzător, ablația prin cateter este o alternativă sigură și superioară MAA pentru menținerea ritmului sinusal și a ameliorării simptomelor.^{165,235-242,246,247,605-618}

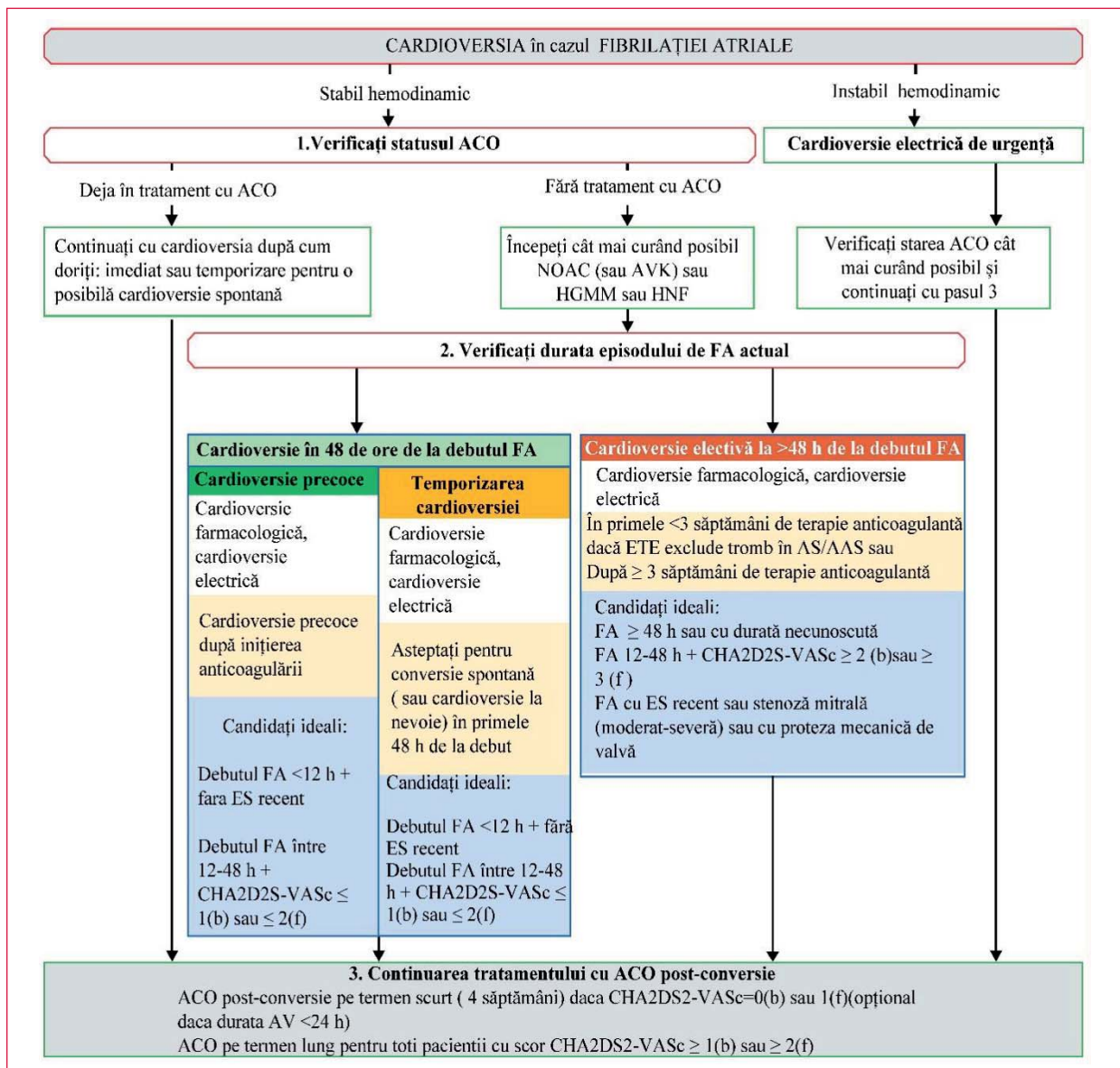


Figura 16 Organigramă pentru luarea deciziilor cu privire la cardioversia FA în funcție de prezentarea clinică, debutul FA, raportul dintre anticoagularea orală și factorii de risc pentru accident vascular cerebral. FA= fibrilație atrială; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârstă 65-74 ani, categorie de sex (feminin); CVE = cardioversie electrică; h = oră; AS = atriu stâng; AAS = apendicele atrial stâng; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; NOAC = anticoagulant oral antagonist non-vitamina K; ACO = anticoagulant oral; TE = tromboembolism; ETE = ecocardiografie transesofagiană; HNF = heparină nefracționată; AVK = antagonist al vitaminei K.

Tabelul 14 Medicamente antiaritmice utilizate pentru restabilirea ritmului sinusul
 Medicamente antiaritmice pentru restabilirea ritmului sinusul (cardioversie farmacologică)

Medicament	Tipul administrării	Dozare suplimentară pentru conversie	Rata de succes acut și timpul estimat pentru ritmul sinusului	Contraindicații/precauții/comentarii
Flecainidă ^a	Oral ^b i.v.	200-300 mg 2 mg/kg la 10 min	În total: 59-78% (51% la 3 h, 72% la 8 h)	<ul style="list-style-type: none"> Nu trebuie utilizat în caz de cardiopatie ischemică și/sau boală cardiacă structurală semnificativă. Poate induce hipotensiune arterială, FLA cu conducere I:1 (în 3,5-5,0% din pacienți). Flecainida poate induce o ușoară lărgire a complexului QRS. NU se utilizează pentru cardioversia farmacologică a FLA.
Propafenonă ^a	Oral ^b i.v.	450-600 mg 1,5-2 mg/kg la 10 min	Orală: 45-55% la 3 h, 69-78% la 8 ore; i.v.: 43-89%. Până la 6 h	<ul style="list-style-type: none"> Nu trebuie utilizat la pacienții cu hipotensiune arterială (TAS <100 mmHg), SCA recent (în decurs de 1 lună), IC NYHA III sau IV, QT prelungit sau stenoză aortică severă. Poate provoca hipotensiune arterială, prelungirea QT, lărgirea QRS sau tahicardie ventriculară nesușinită.
Vernakalant ^c	i.v.	3 mg/kg în 10 min	<1 h (conversie 50% în 10 min)	<ul style="list-style-type: none"> Poate provoca flebită (a se folosi o venă periferică mare, a se evita administrarea i.v. >24 ore și a se folosi de preferință pompă volumetrică). Poate provoca hipotensiune arterială, bradicardie/blocaj atrioventricular, prelungire QT. Numai dacă nu există alte opțiuni la pacienții cu hipertiroidism (risc de tirotoxicoză).
Amiodaronă ^a	i.v.	5-7 mg/kg la 1-2 h	44% (de la 8-12 ore la câteva zile)	<ul style="list-style-type: none"> Eficace pentru conversia FLA. Nu trebuie utilizat la pacienții cu QT prelungit, HVS severă sau FEVS scăzută. Ar trebui să fie utilizat în cadrul unei unități de îngrijire cardiacă, deoarece poate provoca prelungirea QT, tahicardie ventriculară polimorfă (torsades de pointes). Monitorizarea ECG timp de cel puțin 4 ore după administrare pentru a detecta un eveniment proaritmice.
Ibutilidă ^c	i.v.	1 mg la 10 min 0,01 mg/kg dacă greutatea corporală <60 kg	31-51% (FiA) 63-73% (FLA) 1h	

MAA = medicamente anti-aritmice; SCA = sindrom coronar acut; FA = fibrilație atrială; FLA = flutter atrial; b.i.d. = bis în die (de două ori pe zi); C1Cr = clearance-ul creatininei; CYP2D6 = citocrom P450 2D6; ECG = electrocardiogramă; EHRA = Asociația Europeană de Ritm cardiac; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; IC = insuficiență cardiacă; i. v. = intravenos; VS = ventriculul stâng; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; HVS = hipertrofia VS; NYHA = New York Heart Association; QRS = intervalul QRS; QT = intervalul QT; SA = sinoatrial; TAs = tensiunea arterială sistolică; VKA = antagoniști ai vitaminei K.

^a Cel mai frecvent utilizat pentru cardioversia FA, disponibil în majoritatea țărilor.

^b Poate fi autoadministrată de către anumiți pacienți din ambulator ca strategie de tratament „pasivă în buzunar”.

^c Nu este disponibil în unele țări.

Pentru mai multe detalii privind proprietățile farmacodinamice, consultați EHRA AADs - utilizare clinică și luarea deciziilor clinice: un document de consens.56

Tabelul 15 Obiectivele de urmărire după cardioversia FA

Obiective
Recunoașterea timpurie a recurenței FA prin înregistrarea ECG după cardioversie
Evaluarea eficacității controlului ritmului prin evaluarea simptomelor
Monitorizarea riscului de proaritmie prin controlul regulat al intervalelor PR, QRS și QTc la pacienții cu MAA clasa I sau III
Evaluarea echilibrului dintre simptome și efectele secundare ale terapiei, luând în considerare QoL și simptomele
Evaluarea morbidității legate de FA și a efectelor secundare legate de MAA asupra afecțiunilor cardiovasculare concomitente și a funcției VS
Optimizarea condițiilor de menținere a ritmului sinusal, inclusiv gestionarea riscului cardiovascular (controlul TA, tratamentul IC, creșterea capacității cardiorespiratorii și alte măsuri, a se vedea secțiunea II).

MAA = medicație antiaritmică; FA = fibrilație atrială; TA = tensiune arterială; ECG = electrocardiogramă; IC = insuficiență cardiacă; VS = ventriculul stâng; PR = interval PR; QoL = calitatea vieții; QRS = interval QRS; QTc = interval QT corectat.

Se recomandă discutarea eficacității și a ratelor de complicații ale ablației FA prin cateter și ale MAA cu pacientul, odată ce controlul ritmului ca management pe termen lung a fost selectat.

10.2.2.3.1 Indicații

În secțiunea următoare, sunt prezentate indicațiile pentru ablația FA prin cateter pentru FA paroxistică și persistentă la pacienții cu și fără factori de risc pentru recurența FA post-ablație. S-a omis diferențierea FA persistentă și a FA persistentă de lungă durată, deoarece aceasta din urmă exprimă doar durata FA persistentă peste o limită arbitrară și artificială la 12 luni de durată. Semnificația unei astfel de valori prag ca măsură unică nu a fost niciodată dovedită în mod substanțial.

Au fost identificați o serie de factori de risc pentru recurența FA după ablație, inclusiv dimensiunea AS,

durata FA, vârsta pacientului, disfuncția renală și vizualizarea substratului prin intermediul RMN.⁶¹⁹⁻⁶²⁵

Recentele revizuri sistematice privind modelele de predicție pentru recurența FA după ablația cu cateter au arătat beneficiile potențiale ale predicțiilor de risc, dar este de dorit o evaluare mai solidă a acestor modele.^{167,626} Variabilele modelului pot fi măsurate înainte de ablație; prin urmare, modelele ar putea fi utilizate preprocedural pentru a prezice probabilitatea de recurență.⁶²⁷⁻⁶³⁵ Cu toate acestea, niciun scor unic nu a fost identificat în prezent ca fiind în mod constant superior altora. Astfel, în prezent, pentru o indicație îmbunătățită și mai echilibrată a ablației la pacienții cu FA persistentă și factori de risc de recurență, ar trebui luați în considerare cei mai intens evaluați predictorii de risc (inclusiv durata FA) și ajustați la situația individuală a pacientului, inclusiv la preferințele

Recomandări pentru cardioversie

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Pentru cardioversia farmacologică a FA cu debut recent, se recomandă vernakalant i.v. (cu excepția pacienților cu SCA recent sau IC severă) sau flecainidă sau propafenonă (cu excepția pacienților cu boală cardiacă structurală severă). ^{569,573,579,582,588-590}	I	A
Amiodarona intravenoasă este recomandată pentru cardioversia FA la pacienții cu IC sau boli cardiace structurale, dacă cardioversia întârziată este în concordanță cu situația clinică. ^{515,591,592}	I	A
Cardioversia FA (fie electrică, fie farmacologică) este recomandată în cazul pacienților simptomatici cu FA persistentă, ca parte a terapiei de control a ritmului. ^{232,233,593,594}	I	B
Cardioversia farmacologică a FA este indicată numai la un pacient stabil hemodinamic, după ce se ia în considerare și riscul tromboembolic. ⁵⁹⁵	I	B
Tratamentul în prealabil cu amiodaronă, flecainidă, ibutilidă sau propafenonă trebuie luat în considerare pentru a facilita succesul cardioversiei electrice. ^{556,596-599}	IIa	B
La anumiți pacienți selectați FA cu debut recent și fără afecțiuni cardiace structurale sau ischemice semnificative, ar trebui să se ia în considerare o singură doză orală autoadministrată de flecainidă sau propafenonă (abordarea “pastilă în buzunar”) pentru cardioversia condusă de pacient, dar numai în urma evaluării eficacității și siguranței. ^{574,586,600,601}	IIa	B
Pentru pacienții cu sindromul de sinus bolnav, tulburări de conducere atrioventriculară sau QTc prelungit (>500 ms), cardioversia farmacologică trebuie încercată doar dacă riscurile de proaritmie și bradicardie au fost luate în considerare.	III	C

SCA = sindrom coronarian acut; FA = fibrilație atrială; IC = insuficiență cardiacă; ms = milisecunde; i.v. = intravenos; QTc = interval QT corectat. Notă: Pentru cardioversia în diverse afecțiuni specifice și populații cu FA, a se vedea secțiunea II.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

acestui. În special, pacienții trebuie, de asemenea, să fie informați în mod explicit cu privire la importanța tratării factorilor de risc modificabili pentru a reduce riscul de FA recurentă.^{621,636-652}

Indicațiile pentru ablația prin cateter a FA sunt rezumate în figura 17. Ablația cu cateter pentru FA este eficientă în menținerea ritmului sinusal la pacienții cu FA paroxistică și persistentă.^{165,235-242,605-616} Principalul beneficiu clinic al ablației prin cateter este reducerea simptomelor legate de aritmie.^{246,247,603,604,604,607,607,617,653,654} Acest lucru a fost confirmat într-un RCT recent care a arătat că îmbunătățirea calității vieții a fost semnificativ mai mare în grupul ablației față de cel al terapiei medicale, la fel ca și reducerea asociată a poverii FA.²⁴⁶ Ameliorarea simptomelor a fost, de asemenea, confirmată în recentul și marele studiu CABANA (*Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) RCT,⁶⁵⁵ dar studiul a arătat că strategia de ablație prin cateter a FA nu a redus semnificativ rezultatul primar compus de deces, accident vascular cerebral invalidant, hemoragie gravă sau stop cardiac în comparație cu terapia medicală.⁶¹⁷

Deoarece niciun RCT nu a demonstrat încă o reducere semnificativă a mortalității de toate cauzele, a accidentelor vasculare cerebrale sau a hemoragiilor grave cu ablația prin cateter în populația „generală” cu FA, indicațiile procedurii nu au fost extinse dincolo de ameliorarea simptomelor,⁶¹⁷ iar ablația prin cateter nu este, în general, indicată la pacienții asimptomatici. Alte dovezi importante privind impactul ablației asupra evenimentelor cardiovasculare majore sunt așteptate de la studiul EAST.⁶⁵⁶

La pacienții selecționați cu IC și FEVS redusă, două RCT-uri au arătat o reducere a mortalității de toate cauzele și a spitalizărilor cu FA ablația prin cateter,^{611,657} deși mortalitatea combinată și spitalizarea pentru IC a fost un criteriu principal de evaluare doar în cadrul studiului CASTLE-AF (*Catheter Ablation vs. Treatment conventional standard la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și fibrilație atrială*).⁶⁵⁷ Caracterul general al studiului a fost evaluat recent într-un studiu de amploare realizat pe un lot de pacienți cu IC.⁶⁵⁸ Această analiză a arătat că doar un număr mic de pacienți au îndeplinit criteriile de includere în studiu (<10%), iar pacienții care au îndeplinit criteriile de includere CASTLE-AF au avut un beneficiu semnificativ de pe urma tratamentului, așa cum a fost demonstrat în cadrul studiului.⁶⁵⁸ Studiul de amploare mai mică AMICA (*Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation*) tot de tip RCT, care

a inclus pacienți cu ICFER mai avansat, nu a demonstrat beneficiile obținute prin ablația prin cateter a FA la un an de urmărire,⁶⁵⁹ în timp ce o analiză recentă a subgrupului CABANA a susținut beneficiile ablației prin cateter a FA la pacienții cu ICFER, arătând un beneficiu semnificativ de reducere a parametrului final principal al studiului (deces, accident vascular cerebral, hemoragie, stop cardiac) și o mortalitate redusă în grupul de ablație.^{617,660}

În general, ablația prin cateter a FA la pacienții cu ICFER are ca rezultat rate mai mari de ritm sinusal conservat și o îmbunătățire mai mare a FEVS, performanța la efort și calitatea vieții în comparație cu MAA și controlul frecvenței.^{611,657,661-671} În consecință, ablația ar trebui luată în considerare la pacienții cu ICFER care au fost selecționați pentru tratament bazat pe controlul ritmului pentru a îmbunătăți QoL și funcția VS și pentru a reduce spitalizarea pentru IC și, potențial, mortalitatea.

Atunci când cardiomiopatia indusă de tahicardie mediată de FA (adică disfuncția ventriculară secundară contracției miocardice rapide și/sau asincrone/neregulate, parțial sau complet inversată după tratamentul aritmiei cauzatoare) este înalt suspectată, se recomandă ablația prin cateter a FA pentru a restabili funcția VS.⁶⁷²⁻⁶⁷⁶

Ablația este recomandată, în general, ca terapie de linia a doua după eșecul (sau intoleranța) MAA de clasa I sau clasa III. Această recomandare se bazează pe rezultatele mai multor RCT care arată că superioritatea ablației prin cateter a FA față de MAA-uri în ceea ce privește lipsa apariției aritmiilor recurente sau îmbunătățirea simptomelor, a efortului fizic, a capacității de exerciții și calitatea vieții după ce administrarea medicației a eșuat.^{235,239,246,247,605-607,609,611,613-617}

Studiile clinice care iau în considerare ablația prin cateter a FA înainte de orice tip de MAA sugerează că ablația prin cateter a FA este mai eficientă în menținerea ritmului sinusal, cu rate de complicații comparabile în centrele cu experiență.^{240-242,614}

Studiul de urmărire la 5 ani în cadrul studiului MANTRA-PAF (*Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation*) a arătat o frecvență semnificativ mai mică a FA în lotul tratat cu ablație, care nu s-a tradus, totuși, în îmbunătățirea calității vieții în comparație cu tratamentul cu MAA,⁶¹⁵ în timp ce studiul studiului CAPTAF (*Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation*) a arătat că, la pacienții cu FA susceptibili în mare parte la MAA de clasa I și III, îmbunătățirea mai mare a QoL în lotul tratat cu ablație a fost di-

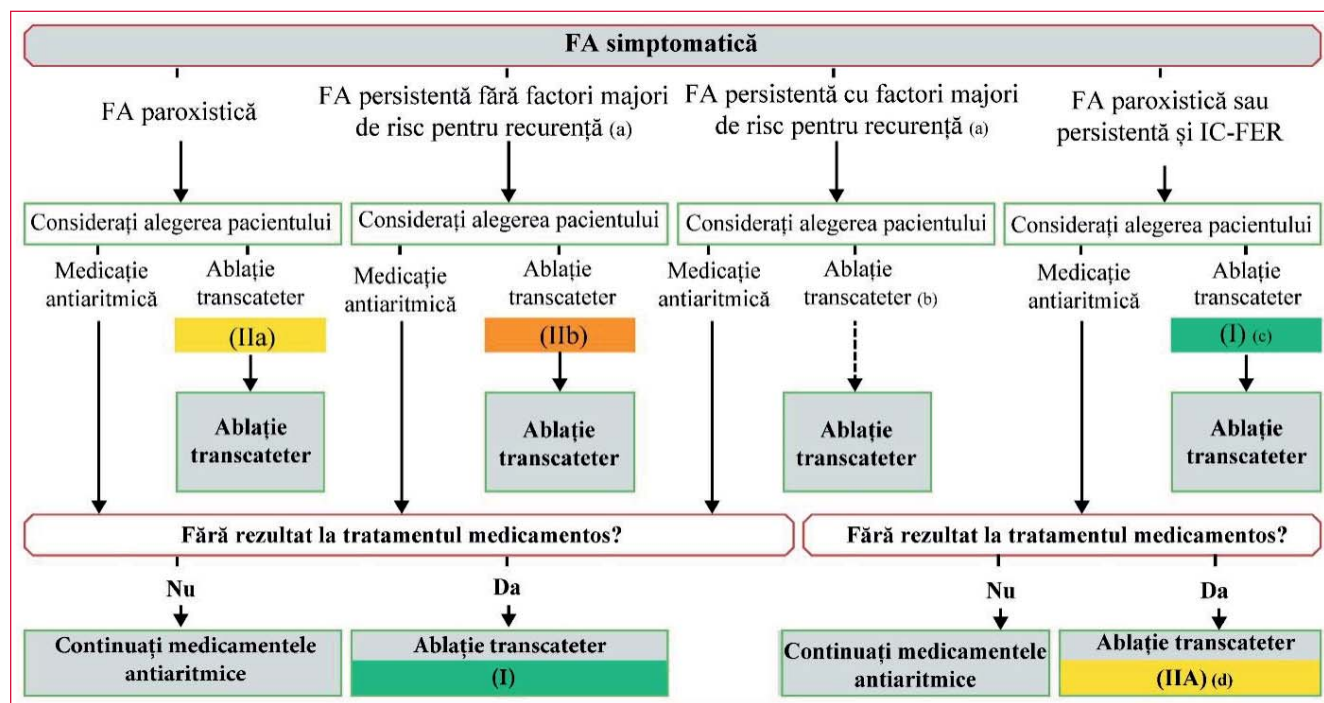


Figura 17 Indicații pentru ablația transcatereterului a FA simptomatice. Saltul de la AA la ablație indică eșecul terapiei medicamentoase. AA = medicament antiaritmice; FA = fibrilație atrială; FE = fracția de ejeecție; AS = atriul stâng. ^aVolumul AS mărit semnificativ, vârsta înaintată, durata lungă a FA, disfuncția renală și alți factori de risc cardiovascular. În circumstanțe individuale rare, ablația transcatereter poate fi considerată cu atenție ca terapie de primă linie. Recomandat pentru a inversa disfuncția VS atunci când tahicardiomiopia este foarte probabilă. ^d Pentru a îmbunătăți supraviețuirea și a reduce spitalizarea.

rect asociată cu o reducere mai mare a apariției FA în comparație cu lotul tratat cu MAA.²⁴⁶ Pe baza acestor studii și a preferințelor pacienților, ablația prin cateter a FA ar trebui să fie luată în considerare înainte de un studiu al MAA la pacienții cu episoade paroxistice de FA (clasa IIa), sau ar putea fi luată în considerare la pacienții cu FA persistentă fără factori de risc de recurență (clasa IIb).

10.2.2.3.2 Tehnici și tehnologii

Piatra de temelie a ablației prin cateter a FA este izolarea completă a venelor pulmonare prin leziuni liniare în jurul antrului acestora, fie folosind ablația prin radiofrecvență punct cu punct, fie dispozitive de ablație cu un singur focar.^{235,237,239,607-609,612,613,654,677-686}

Din păcate, izolarea electrică persistentă a venelor pulmonare este dificil de realizat (sunt raportate rate de reconectare a venelor pulmonare de >70%^{683,687-697}, dar ar putea fi semnificativ mai mici cu noua generație de catetere⁶⁹⁸⁻⁷⁰⁰).

În special în FA persistentă și persistentă de lungă durată, s-a recomandat o ablație mai extinsă. Aceasta poate include leziuni liniare în atri, izolarea AAS sau a venei cave superioare, ablația electrogramelor fracționate complexe, a rotorilor, a focarelor non-pulmonare sau a plexurilor ganglionare, a voltajului ghidat de

fibroză și/sau a cartografierii prin RMN sau a ablației situsurilor cu frecvență dominantă ridicată.⁷⁰¹⁻⁷¹⁰

Cu toate acestea, beneficiul suplimentar față de izolarea venei pulmonare (IVP) singură, care să justifice utilizarea sa în timpul primei proceduri, nu a fost încă confirmat.^{677,680,711-730} Datele bazate pe un RCT sugerează un rezultat îmbunătățit cu direcționarea focarelor extrapulmonare (în special AAS) și ablația selectivă a zonelor de voltaj scăzut ca adjuvant la IVP.^{708,725}

La pacienții cu flutter dependent de istmul cavotricuspidian (ICT) documentat, care sunt supuși ablației prin cateter de FA, se poate lua în considerare ablația istmului drept.⁷³¹⁻⁷³⁴

În cazul tahicardiei atriale non-ICT-dependente, tehnica de ablație depinde de mecanismul subiacent și de focarul sau circuitul tahicardiei.^{1,614}

Mai multe RCT și studii observaționale au comparat ablația cu radiofrecvență punct cu punct și ablația cu criobalon, mai ales în prima procedură pentru FA paroxistică.^{612,681,735-755}

Acestea au raportat o supraviețuire fără aritmii și complicații globale în linii mari similare cu ambele tehnici, cu o durată a procedurii ușor mai scurtă, dar cu un timp de fluoroscopie mai lung în ablația prin criobalon.^{612,681,735-755}

Cu toate acestea, unele studii au arătat o spitalizare redusă și rate de complicații mai mici în cazul ablației prin criobalon.^{746,756,757}

Alegerea sursei de energie poate depinde de disponibilitatea centrului, de referința/experiența operatorului și de preferințele pacientului. Au fost dezvoltate modele alternative de catetere și surse de energie în încercarea de a simplifica procedura de ablație și de a îmbunătăți rezultatele,^{613,755,758-761} dar sunt necesare dovezi suplimentare înainte de a modifica recomandările actuale.

10.2.2.3.3 Complicații

Datele prospective, bazate pe registre, arată că aproximativ 4-14% dintre pacienții supuși ablației cu cateter pentru fibrilație atrială prezintă complicații, dintre care 2-3% pot pune în pericol viața.^{602-604,762-765} În studiul recent CABANA, care a inclus în principal centre experimentate cu volum mare de activitate, complicațiile au apărut într-un interval inferior acestor rate.⁶¹⁷ Complicațiile apar în principal în primele 24 h după procedură, dar unele pot apărea la 1-2 luni după ablație.⁶⁰²⁻⁶⁰⁴ (tabelul 16 și tabelul suplimentar 10). Decesul periprocedural este rar (<0,2%) și este de obicei legat de tamponada cardiacă.^{603,604,766-770}

10.2.2.3.4 Rezultatul ablației FA și impactul factorilor de risc modificabili

Mai multe RCT au comparat MAA cu ablația prin cateter a FA folosind diferite tehnologii/surse de energie, fie ca terapie de „primă linie”, fie după eșecul MAA, demonstrând superioritatea ablației prin

cateter a FA în ceea ce privește supraviețuirea fără aritmie.^{165,235-242,605-616} Cu toate acestea, mulți pacienți necesită proceduri repetate, iar recidivele tardive nu sunt rare.^{248,639,772-780}

Rezultatele cheie includ QoL, IC, AVC și mortalitatea.^{539-541,608,781,782} În comparație cu MAA, ablația prin cateter a FA a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă și susținută a scorurilor QoL în mai multe RCT-uri și metaanalize.^{1,235,239-242,246,247,539-541,783,784}

Până în prezent, nu există niciun RCT suficient de mare pentru a evalua în mod corespunzător o reducere a accidentului vascular cerebral prin ablația cu cateter. Mai mulți factori, inclusiv tipul/durata FA,^{235-237,239,607,609,612,613,654,680,682,785} și prezența unor comorbidități, cum ar fi hipertensiunea arterială,^{621,639-641} obezitatea,^{638,639,643,646,772,786-791} sindromul metabolic,⁷⁹²⁻⁷⁹⁴ și apneea de somn^{643-645,647-652} pot influența rezultatul ablației prin cateter (figura 18 și caseta suplimentară 2). Studiile prospective de cohortă sugerează că un control agresiv al factorilor de risc modificabili poate îmbunătăți supraviețuirea fără aritmie după ablația prin cateter.⁶³⁶

10.2.2.3.5 Urmărirea după ablația fibrilației atriale

Ablația cu cateter de FA este o procedură complexă care poate fi asociată cu o serie de complicații post-procedurale specifice (secțiunea 10.2.2.3.3).^{603,604,766-770}

Deși în cea mai mare parte sunt rare, complicațiile potențial catastrofale se pot prezenta inițial cu simptome și semne nespecifice, la care medicii curanți trebuie să fie atenți. Aspectele cheie în ceea ce privește urmărirea sunt prezentate în tabelul 17.

Tabelul 16 Complicații legate de procedură în ablația prin cateter și ablația toracoscopică a FA⁷⁷¹

Severitatea complicațiilor	Tipul complicațiilor	Rata complicațiilor Ablația prin cateter	Ablație toracoscopică
Complicații amenințătoare de viață	Deces periprocedural	<0,1%	<0,1%
	Fistule/Perforații esofagiane	<0,5%	N/A
	Evenimente tromboembolice periprocedurale	<1,0%	<1,5%
	Tamponadă cardiacă	1%	<1,0%
Complicații severe	Stenoza venoasă pulmonară	<1,0%	N/A
	Paralizie persistentă a nervului frenic	<1,0%	N/A
	Complicații vasculare	2-4%	N/A
	Conversie la sternotomie	N/A	<1,7%
	Pneumotorax	N/A	<6,5%
Complicații moderate sau minore	Diverse	1-2%	1-3%
Complicații cu importanță necunoscută	Embolism cerebral asimptomatic	5-15%	N/A

N/A = nu este disponibil.

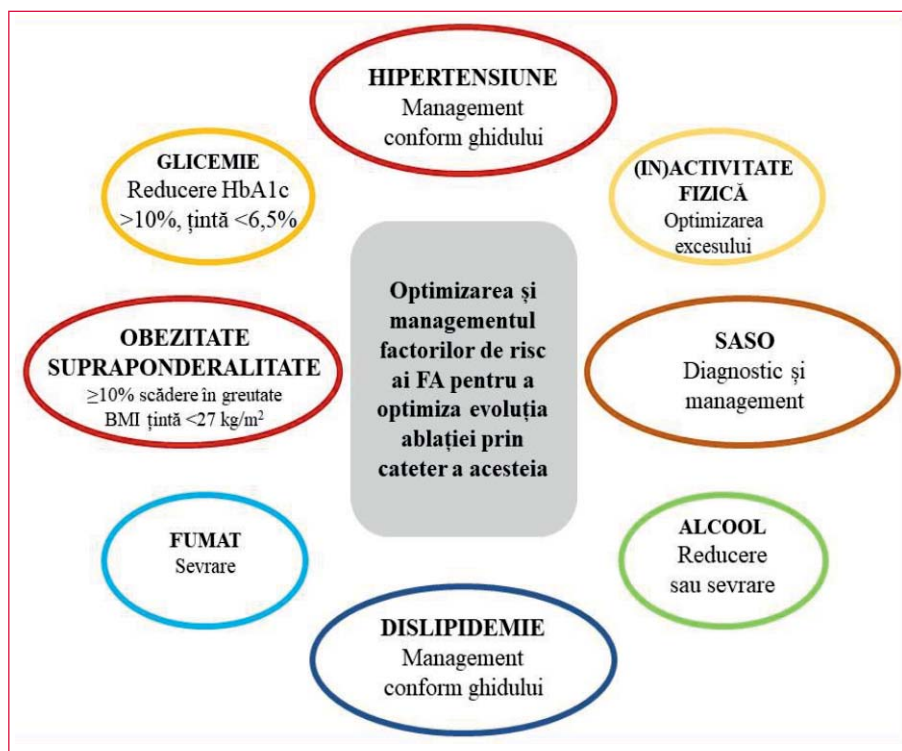


Figura 18 Factorii de risc pentru FA care contribuie la dezvoltarea unui substrat anormal care se traduc prin rezultate mai slabe cu strategii de control al ritmului. FA = fibrilație atrială; IMC = indicele de masă corporală; CPAP = terapie cu presiune continuă pozitivă a căilor respiratorii; HbA1c = hemoglobina A1c; SASO = sindrom de apnee obstructivă în somn. Mai mulți factori de risc ai FA pot contribui la dezvoltarea substraturilor AS și astfel pot afecta rezultatul ablației transcater a FA, predispunând la o rată mai mare de recurență. Controlul agresiv al factorilor de risc modificabili poate reduce rata de recurență.

10.2.2.3.6 Evaluarea riscului pentru reparația FA post-ablație

Recidiva FA după ablația cu cateter este determinată de interacțiunea complexă a diverși factori. Aceștia includ creșterea duratei FA, vârsta și dimensiunea AS,⁶¹⁹⁻⁶²⁴ și factori structurali, cum ar fi abundența țesutului adipos epicardic⁸⁰⁷⁻⁸¹⁰ și prezența de substrat atrial, așa cum reiese din markerii electrici sau morfologici.⁸¹¹ Au fost evaluate o serie de scoruri de predicție a riscului (pentru o descriere detaliată, a se vedea tabelul suplimentar II și caseta suplimentară 2). În timp ce aceste scoruri prezic doar moderat recurența FA, unul dintre cei mai puternici predictorii este FA recurentă precoce, ceea ce indică necesitatea de a perfecționa în continuare aceste sisteme de scor.⁶²⁹

10.2.2.4 Chirurgia fibrilației atriale

Odată cu dezvoltarea procedurii labirintului pentru vindecarea chirurgicală a FA, Cox și colab. au deschis o nouă fereastră de oportunități terapeutice pentru pacienții cu FA.⁸²²

Procedura clasică a labirintului de tăiere și sutură a suferit mai multe modificări și au fost dezvoltate di-

verse proceduri de ablație chirurgicală bazate pe dispozitive.^{823,824} Peste 200 de publicații au documentat aplicarea acestor tehnici și tehnologii în diferite scenarii clinice.⁸²⁵ Majoritatea studiilor sunt retrospective și/sau observaționale, dar au fost publicate și unele RCT și meta-analize.^{771,826-828} Deși efectele ablației chirurgicale asupra rezultatelor ritmului (adică restabilirea ritmului sinusal/eliberarea de FA) au fost clar demonstrate, efectele asupra unor criterii de evaluare, cum ar fi calitatea vieții, spitalizarea, accidentul vascular cerebral și mortalitatea, nu sunt bine stabilite.^{461,827,829,830} Singurul RCT cu o urmărire mai lungă a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de accident vascular cerebral la 5 ani și o probabilitate mai mare de menținere a ritmului sinusal, deși studiul nu a avut putere suficientă pentru evaluarea riscului de accident vascular cerebral.⁸²⁸ Cel mai mare registru publicat, de la Serviciul Național de Sănătate din Polonia, descrie o supraviețuire mai bună atunci când ablația este efectuată concomitent cu o intervenție chirurgicală mitrală sau coronariană.^{831,832} Cooperarea strânsă între chirurgii cardiaci și electrofiziologi (echipa cardiacă) pentru selecția adecvată a pacienților și

Tabelul 17 Probleme cheie în urmărirea după ablația prin cateter a FA

Probleme cheie
Recunoașterea și gestionarea complicațiilor <ul style="list-style-type: none">• Pacienții trebuie să fie pe deplin informați cu privire la semnele și simptomele clinice ale complicațiilor rare, dar potențial periculoase, legate de ablație, care pot apărea după externarea din spital (de exemplu, fistula atrio-esofagiană, stenoza venei pulmonare).
Monitorizarea ulterioară: <p>Utilă pentru a evalua succesul procedurii și pentru a corela starea simptomelor cu ritmul.^{795,796} Recidivele dincolo de prima lună după ablație sunt în general predictive pentru recidivele târzii,^{797,798} dar simptomele recurente se pot datora bătăilor ectopice sau altor aritmii nesuspendate^{640,799,800}, în schimb, prezența FA asimptomatică după ablație este bine descrisă.⁸⁰¹⁻⁸⁰³</p> <p>Monitorizarea poate fi efectuată cu ECG intermitent, Holter, înregistrări Patch, monitor continuu extern sau implantat, sau monitor de tip smartphone (deși acesta din urmă nu a fost validat pentru o astfel de utilizare). Pacienții trebuie să fie revăzuți pentru prima dată la minimum 3 luni și apoi anual.¹</p>
Managementul medicației antiaritmice și tratamentul recurențelor FA <p>a. Continuarea tratamentului cu MAA timp de 6 săptămâni până la 3 luni poate reduce recidivele timpurii de FA, respitalizările și cardioversiile în această perioadă.^{797,804} Practica clinică privind tratamentul de rutină cu MAA după ablație variază și nu există dovezi convingătoare că un astfel de tratament este necesar în mod obișnuit.</p> <p>b. Ulterior, MAA-urile pot fi utilizate mai rar, încetate sau continuate în funcție de simptome și de starea ritmului. Descoperirile recente sugerează că, la pacienții tratați cu MAA care nu mai prezintă FA la sfârșitul perioadei de întrerupere, continuarea MAA dincolo de perioada de întrerupere reduce recidivele de aritmie.⁸⁰⁵</p>
Managementul terapiei anticoagulante <p>a. În general, tratamentul cu ACO este continuat timp de 2 luni după ablație la toți pacienții.^{1,806} Dincolo de această perioadă, decizia de a continua ACO este determinată în principal de prezența factorilor de risc CHA₂DS₂-VASc pentru AVC, mai degrabă decât de starea ritmului (secțiunea 10.2.2.2.6).</p>

MAA = medicație antiaritmice; FA = fibrilație atrială; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 ani, Diabet zaharat, Accident vascular cerebral, Boală vasculară, Vârsta 65-74 ani, Categoria de sex (feminin); ECG=electrocardiogramă; ACO = anticoagulante orale.

managementul postoperator, în special pentru gestionarea recidivelor de aritmie, pare recomandabilă pentru o îngrijire de calitate la standarde înalte.

10.2.2.4.1 Chirurgie concomitentă pentru fibrilația atrială: indicații, rezultate, complicații

Majoritatea studiilor privind ablația concomitentă a fibrilației atriale au fost bazate în principal pe pacienți supuși unei reparații sau înlocuirii a valvei mitrale.

În timp ce IVP chirurgicală s-a dovedit a fi eficientă pentru menținerea ritmul sinusal,⁸³³ cel mai eficient tratament de ablație pentru FA izolează venele pulmonare și peretele posterior al AS, creează linii de ablație care blochează impulsurile electrice în jurul celor mai importante structuri (inelele mitrale și tricpide, venele cave și apendicele) și exclude AAS. Majoritatea dovezilor susțin clamele de radiofrecvență bipolară și crioterapia pentru a realiza un labirint.⁸³⁴ Pentru FA non-paroxistică, un model de leziune biatrială este mai eficient decât cel axat doar pe partea stângă, realizată prin sternotomie sau prin tehnici minim invazive.⁸²⁶

În general, au fost identificați aceiași factori de risc preoperator pentru recurența FA după o intervenție chirurgicală concomitentă de FA ca și pentru ablația prin cateter. Aceștia includ dimensiunea AS, vârsta pacientului, durata FA, IC/ FEVS redusă și disfuncția renală.^{379,636,835-841} În mod semnificativ efectele pozitive ale ablației chirurgicale concomitente asupra libertă-

ții de aritmii atriale este clar documentată. Cele mai multe RCT cu durata de 1 an urmărire nu arată niciun efect asupra calității vieții, accidentului vascular cerebral și mortalității,⁸⁴²⁻⁸⁴⁵ dar unele au raportat rate reduse ale evenimentelor.^{828,830,846}

Ablația chirurgicală a FA concomitent cu alte intervenții chirurgicale cardiace crește semnificativ nevoia de implantare a stimulatorului cardiac cu leziuni biatriale (dar nu și în cazul celor stângi)⁸²⁷, fiind raportate de la 6,8% la 21,5%, în timp ce alte complicații nu sunt crescute.^{827-830,846,847}

10.2.2.4.2 Chirurgie autonomă pentru fibrilația atrială: indicații, rezultate, complicații

Ablația prin radiofrecvență toracoscopică vizează venele pulmonare, peretele posterior al AS și închiderea AAS la pacienții cu FA fără afecțiuni cardiace structurale. Lipsa FA după procedură este bine documentată, dar numai câteva studii au raportat o îmbunătățire a calității vieții.^{844,845,848-850} O meta-analiză recentă a trei RCT a arătat o lipsă semnificativ mai mare de tahiaritmie atrială și o nevoie mai mică de ablații repetate după ablația toracoscopică în comparație cu ablația prin cateter pentru FA paroxistică sau persistentă.⁸⁵¹ Studiul FAST a randomizat pacienții predispuși la eșecul ablației prin cateter pentru FA (de exemplu, ablația anterioară eșuată sau dilatarea LA și hipertensiune arterială) și a raportat recurențe frecvente, dar substanțial mai mici după ablația tora-

coscopică în comparație cu ablația prin cateter pentru FA (56% vs. 87%) la urmărirea pe termen lung (medie de 7 ani).⁸⁴⁹ Spitalizarea a fost mai lungă și ratele de complicații ale ablației chirurgicale au fost mai mari în comparație cu ablația prin cateter⁷⁷¹ (tabelul 16). O analiză sistematică de siguranță a ablației toraco-

scopice a arătat o rată de complicații la 30 de zile de 11,3%, în principal autolimitante, în timp ce aceasta a fost semnificativ mai mică (3,6%) într-un jurnal multicentric.⁴⁵⁶ În cadrul studiilor de tip RCT, ablația torascopice s-a dovedit mai eficientă în controlul ritmului decât ablația prin cateter; cu toate acestea,

Recomandări pentru controlul ritmului/ablația cu cateter a FA

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Recomandări generale		
Pentru decizia privind ablația prin cateter a fibrilației atriale, se recomandă să se ia în considerare riscurile procedurii și factorii de risc majori pentru recurența FA în urma procedurii și să se discute cu pacientul. ^{235-237,239,607,609,612,613,636,638,652,654,680,682,785,789}	I	B
Procedurile repetate de IVP ar trebui luate în considerare la pacienții cu recurență a FA, cu condiția ca simptomele pacientului să se fi ameliorat după IVP inițială. ⁸¹²⁻⁸¹⁴	IIa	B
Ablația prin cateter FA după eșecul tratamentului medicamentos		
Ablația prin cateter a FA pentru IVP este recomandată pentru controlul ritmului după un MAA de clasa I sau III eșuat sau intolerant, pentru ameliorarea simptomelor de recurență a FA la pacienții cu: ^{235-238,247,605-609,612,613,613,615-617,654,677,678,680,682,685,758,779,780,815}	I	A
• FA paroxistică, sau		
• FA persistentă, fără factori de risc majori pentru recurența FA, sau		
• FA persistentă cu factori de risc majori pentru recurența FA	B	
Ablația FA prin cateterul pentru IVP trebuie luată în considerare pentru controlul ritmului după un eșec sau intoleranță la tratamentul cu beta-blocante pentru a îmbunătățirea simptomelor de recurență a FA la pacienții cu FA paroxistică și persistentă. ²⁴⁶	IIa	B
Prima linie de tratament		
Ablația prin cateter a FA pentru IVP ar trebui/ poate fi luată în considerare ca terapie de primă linie pentru controlul ritmului pentru îmbunătățirea simptomelor la pacienții selectați cu simptomatologie de:		
• Episoade paroxistice de FA, ^{240-242,614,615} sau	IIa	B
• FA persistentă fără factori de risc majori pentru recurența FA ^{253-255,264,598-601,609,610,633,636,641,724,745,746,832}	IIb	
ca alternativă la MAA clasa I sau III, luând în considerare alegerea pacientului, beneficiile și riscurile.		
Ablația prin cateter a FA:		
• Este recomandat pentru a inversa disfuncția VS la pacienții cu FA atunci când cardiomiopatia indusă de tahicardie este foarte probabilă, indiferent de starea simptomelor acestora. ^{666,675,676}	I	B
• Ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu FA selectați cu IC cu FEVS redusă pentru a îmbunătăți supraviețuirea și a reduce spitalizarea pentru IC. ^{612,659,662-666,668-671,817-826}	IIa	B
Ablația de FA trans-cateter cu IVP ar trebui luată în considerare ca strategie pentru evitarea implantului de stimulator cardiac definitiv la pacienții cu bradicardie dependentă de FA sau pauză simptomatică post conversia FA, în funcție de situația clinică. ⁸¹⁶⁻⁸¹⁸	IIa	C
Tehnici și tehnologii		
Izolarea electrică completă a venelor pulmonare este recomandată în timpul tuturor procedurilor de ablație a AF. ^{235-237,239,606,608,610,613,614,678,679,681,683,684,686,713,731,759,780}	I	A
Dacă pacientul are un istoric de flutter atrial dependent de ICT sau dacă un flutter atrial tipic este indus în timpul ablației, aplicarea unor leziuni la nivelul ICT poate fi luată în considerare. ^{731-733,819-821}	IIb	B
Crearea unor leziuni de ablație suplimentare față de IVP (zone de voltaj patologic, linii, activitate fragmentată, focare ectopice, rotorii și altele) ar putea fi luate în considerare însă nu sunt bine stabilite. ^{677,680,708,711-730}	IIb	B
Modificarea stilului de viață și alte strategii de îmbunătățire a rezultatelor ablației		
Pierderea în greutate este recomandată la pacienții obezi cu FA, în special la cei care sunt evaluați pentru a fi supuși ablației FA. ^{636,638,639,643,646,772,786-791}	I	B
Controlul strict al factorilor de risc și evitarea factorilor declanșatori sunt recomandate ca parte a unei strategii de control al ritmului. ^{636,637}	I	B

MAA = medicament antiaritmice; FA = fibrilație atrială; FLA = flutter atrial; CTI = istm cavotricuspidian; IC = insuficiență cardiacă; LV = ventriculul stâng; FEVS = fracția de ejeție a ventriculului stâng; IVP = izolare de vene pulmonare.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

ablația chirurgicală este mai invazivă, cu rate de complicații mai mari și spitalizare mai lungă.^{461,852} Din cauza acestui raport risc-beneficiu al ablației chirurgicale față de ablația prin cateter, pare rezonabil să se ia în considerare chirurgia toracoscopică preferențial la pacienții cu ablație prin cateter eșuată anterior sau cu un risc ridicat de eșec al ablației prin cateter. Nu există date convingătoare privind efectele asupra accidentului vascular cerebral ale ablației chirurgicale ca procedură de sine stătătoare sau în combinație cu ocluzia sau excluderea AAS. Prin urmare, tratamentul cu ACO trebuie continuat după procedură, indiferent de rezultatul ritmului la pacienții cu FA cu factor de risc de AVC.

10.2.2.5 Proceduri hibride de ablație chirurgicală/trans-cateter

Procedurile hibride de FA combină o ablație epicardică minim invazivă fără sternotomie care nu utilizează bypass cardiopulmonar cu o abordare endocardică percutanată. Ele pot fi efectuate ca o singură intervenție sau secvențial, atunci când cartografierea prin cateter endocardic și, dacă este necesar, ablațiile suplimentare, sunt efectuate în termen de 6 luni de la procedura epicardică.⁸⁵³ Nu există studii care să compare aceste două strategii hibride.

O analiză sistematică privind rezultatul ritmului și complicațiile cu o procedură hibridă sau cu ablația FA prin cateter de la pacienții cu FA persistentă sau persistentă de lungă durată a arătat că, la 12 luni sau mai mult, o procedură hibridă a obținut o rată semnificativ mai mare de absență a aritmiilor atriale cu și fără utilizarea MAA, comparativ cu ablația FA prin cateter. Deși rata generală de complicații a fost scăzută pentru ambele strategii, ablațiile hibride au avut mai multe complicații (13,8% față de 5,9%).⁸⁵⁴ Diferența de rezultat ar putea fi explicată prin izolarea de lungă durată

a venelor pulmonare după ablația bipolară prin clampare cu audiofrecvență a venelor pulmonare, clipare epicardică a AAS, și posibilitatea suplimentară al unui rețeu endocardic.^{855,856}

10.2.2.6 Managementul peri-procedural al riscului de AVC al pacienților supuși intervențiilor de control al ritmului cardiac

10.2.2.6.1 Managementul riscului de accident vascular cerebral și al anticoagulantului oral la pacienții cu fibrilație atrială supuși cardioversiei

Pacienții supuși cardioversiei FA prezintă un risc crescut de accident vascular cerebral și tromboembolism, în special în absența unui ACO și dacă FA a fost prezentă timp de 12 h.⁸⁶⁰⁻⁸⁶² Durata exactă a unui episod de FA înainte de cardioversie poate fi dificil de stabilit, deoarece mulți pacienți dezvoltă FA în mod asimptomatic, căutând ajutor doar atunci când simptomele sau complicațiile apar. În cazul în care există incertitudine cu privire la debutul exact al FA (de exemplu, durata necunoscută a FA), anticoagularea peri-cardioversie este gestionată ca pentru FA de >12 h până la 24 h. Mecanismele de propensiune crescută la tromboembolism în pericardioversie includ prezența unui tromb preexistent (mai ales dacă nu este anticoagulat), modificarea funcției mecanice atriale odată cu restabilirea sinusului ritmului sinusal, siderarea atrială post-cardioversie, și o stare protrombotică tranzitorie.⁸⁶³

Niciun RCT nu a evaluat anticoagularea vs. absența anticoagularii în FA la pacienții supuși unei cardioversii cu o durată certă de FA <48 h. Datele observaționale sugerează că riscul de accident vascular cerebral/tromboembolism este foarte scăzut (0-0,2%) la pacienții cu o durată definită a FA <12 h și un risc foarte scăzut de AVC (CHA₂DS₂-VASc 0 la bărbați, 1 la fe-

Recomandări pentru ablația chirurgicală a FA

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Trebuie luată în considerare ablația concomitentă a FA la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace, echilibrând beneficiile absenței de aritmii atriale și factorii de risc de recurență (dilatare de atriu stâng, ani de FA, vârstă, disfuncție renală și alți factori de risc cardiovascular). ^{461,843,857-859}	IIa	A
Procedurile de ablație toracoscopică - inclusiv cele de ablație chirurgicală hibridă - trebuie luate în considerare la pacienții care au simptome paroxistice sau FA simptomatice sau persistente refractare la tratamentul cu MAA și la care ablația percutanată a FA nu a reușit sau care prezintă factori de risc evidenți pentru eșecul cateterului, pentru a putea menține ritmul sinusal pe termen lung. Decizia trebuie să fie susținută de o echipă experimentată de electrofiziologi și chirurși. ^{860,861}	IIa	B
Procedurile de ablație toracoscopică - inclusiv cele de ablație chirurgicală hibridă - pot fi luate în considerare la pacienții cu FA persistentă cu factori de risc pentru recurență, care rămân simptomatici în timpul FA în ciuda a cel puțin un MAA eșuat și care preferă continuarea tratamentului de control al ritmului.	IIb	C

MAA = medicament antiaritmice; FA = fibrilație atrială.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență.

mei),^{860,864,865} la care beneficiul anticoagularii timp de 4 săptămâni după cardioversie este nedefinit, iar prescrierea anticoagulantelor poate fi opțională, pe baza unei abordări individualizate.

Anticoagularea pericardioversie cu un AVK determină o scădere semnificativă a numărului de accidente vasculare cerebrale și tromboembolism,⁸⁶³ dar obținerea anticoagularii terapeutice necesare (INR 2,0-3,0) pentru o perioadă minimă de 3 săptămâni înainte de cardioversie poate fi dificilă. Această perioadă de 3 săptămâni este arbitrară, bazată pe timpul necesar presupus pentru endotelializarea sau rezolvarea trombilor preexistenți în FA. Pentru a scurta această perioadă, a fost introdusă cardioversia ghidată prin ETE. Dacă nu există un tromb atrial vizibil la ETE, cardioversia este efectuată după administrarea de heparină, iar AIO este continuată după cardioversie.^{866,867}

Deoarece NOAC acționează rapid, cardioversia poate fi programată la 3 săptămâni după inițierea NOAC, cu condiția ca pacienții să fie consiliați cu privire la necesitatea respectării tratamentului cu NOAC⁸⁶⁸⁻⁸⁷⁰; NOAC-urile au eficacitate și siguranță

cel puțin comparabile cu cele ale warfarinei la pacienții cu FA care sunt supuși cardioversiei.⁸⁷¹⁻⁸⁷⁴ O analiză a celor mai mari trei analize prospective (n = 5203 pacienți) a arătat că rezultatul primar compus (accident vascular cerebral/embolism sistemic, infarct miocardic, sau deces cardiovascular) a fost redus semnificativ cu NOAC în comparație cu AVK.⁸⁷³

Tratamentul cu ACO pe termen lung după cardioversie nu trebuie să se bazeze pe restabilirea cu succes a ritmului sinusal, ci pe profilul de risc de accident vascular cerebral (utilizând scorul CHA₂DS₂-VASc), echilibrat cu riscul de sângerare (de exemplu, scorul HAS-BLED).

În cazul pacienților la care se identifică un tromb în urma efectuării ETE, se recomandă anticoagularea eficientă timp de cel puțin 3 săptămâni înainte de reevaluarea pentru cardioversie. O repetare a ETE pentru a se asigura rezolvarea trombului trebuie luată în considerare înainte de cardioversie.⁸⁷⁵ Managementul antitrombotic pentru acești pacienți este o provocare și se decide individual pe baza eficacității (sau ineficienței) tratamentelor anterioare.

Recomandări pentru gestionarea riscului de AVC peri-cardioversie

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții cu FA supuși cardioversiei, se recomandă NOAC cu o eficacitate și siguranță cel puțin similare cu cele ale warfarinei. ⁸⁶⁸⁻⁸⁷³	I	A
Pentru cardioversia FA/FLA, se recomandă o anticoagulare eficientă timp de cel puțin 3 săptămâni înainte de cardioversie. ⁸⁶⁶⁻⁸⁷⁰	I	B
ETE este recomandată pentru a exclude trombii cardiaci ca o alternativă la anticoagularea preprocedurală de 3 săptămâni atunci când cardioversia precoce este planificată. ^{866,868-870,875}	I	B
La pacienții cu risc de accident vascular cerebral, se recomandă ca tratamentul cu ACO să fie continuat pe termen lung după cardioversie, în conformitate cu recomandările de anticoagulare pe termen lung, indiferent de metoda de cardioversie, de menținerea aparentă a ritmului sinusal sau de caracterizarea FA ca fiind un "prim episod diagnosticat". ^{412,872,876}	I	B
Atunci când trombul este identificat la ETE, se recomandă anticoagularea eficientă timp de cel puțin 3 săptămâni înainte de cardioversia FA. ⁸⁷⁵	I	B
Se recomandă ca importanța aderenței și a persistenței la tratamentul cu NOAC atât înainte, cât și după cardioversie să fie puternic subliniată pacienților.	I	C
Anticoagularea eficientă trebuie inițiată cât mai curând posibil înainte de fiecare cardioversie a FA sau FLA. ⁸⁶⁶⁻⁸⁷⁰	IIa	B
Cardioversia precoce poate fi efectuată fără ETE la pacienții cu o durată a FA de <48 h. ⁸⁶⁶	IIa	B
La pacienții cu durată FA de >24 h care sunt supuși la cardioversie, anticoagularea terapeutică trebuie să fie continuată timp de cel puțin 4 săptămâni, chiar și după cardioversia reușită la ritm sinusal (dincolo de 4 săptămâni, decizia privind tratamentul pe termen lung tratamentul cu ACO este determinată de prezența factorilor de risc de accident vascular cerebral). ^{860,861}	IIa	B
Atunci când trombul este identificat la ETE, trebuie să se ia în considerare o repetare a ETE pentru a se asigura rezolvarea trombului înainte de cardioversie. ⁸⁷⁵	IIa	C
La pacienții cu o durată definitivă a FA ≤24 h și un risc foarte scăzut de accident vascular cerebral (CHA ₂ DS ₂ -VASc de 0 la bărbați sau 1 la femei), anticoagularea post-cardioversie timp de 4 săptămâni poate fi omisă. ^{871,876}	IIb	C

FA = fibrilație atrială; FLA = flutter atrial; CHA₂DS₂-VASc = insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, Vârsta 65-74 de ani, Categoria de sex (feminin); NOAC = anticoagulant oral non-antagonist al vitaminei K oral; ACO = anticoagulant oral; ETE = ecocardiografie transesofagiană.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență

10.2.2.6.2 Managementul riscului de accident vascular cerebral și al anticoagulantului oral la pacienții cu fibrilație atrială supuși ablației prin cateter

Deși există o anumită variabilitate în ceea ce privește managementul ACO periprocedural la pacienții supuși ablației FA, mai recent, intervenționiștii s-au orientat către o strategie de efectuare a ablației sub tratament neîntrerupt cu AVK sau NOAC, cu condiția ca INR-ul să se situeze în intervalul terapeutic. La pacienții neanticoagulați, inițierea anticoagularii terapeutice cu 3-4 săptămâni înainte de ablație poate fi luată în considerare.¹

Într-o meta-analiză a 12 studii,⁸⁷⁷ anticoagulare neîntreruptă utilizând NOAC vs. AVK pentru ablația FA prin cateterizare a fost asociată cu rate scăzute de accident vascular cerebral/AIT (NOAC, 0,08%; AVK, 0,16%) și rate similare de evenimente embolice cerebrale silențioase (8,0% vs. 9,6%). Cu toate acestea, sângerarea majoră a fost semnificativ redusă cu NOAC-uri neîntrerupte (0,9%) comparativ cu AVK (2%).

În cel mai mare RCT care a comparat NOAC periprocedural vs. warfarină [studiul RE-CIRCUIT (*Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different peri-procedural anticoagulation strategies*)],⁸⁷⁸ incidența evenimentelor de sângerare majoră în timpul și până la 8 săptămâni după ablație a fost semnificativ mai mică cu dabigatran față de warfarină (1,6% față de 1,6%, 6,9%). Alte RCT (VENTURE-AF cu rivaroxaban,⁸⁷⁹ AXAFA-AF NET 5 cu apixaban,⁸⁸⁰ și ELIMINATE-AF cu edoxaban⁸⁸¹), de asemenea au arătat rate de evenimente similare în cazul NOAC-urilor neîntrerupte față de AVK-uri.

În general, NOAC-urile peri-procedurale neîntrerupte au fost asociate cu o incidență scăzută a ac-

cidentelor vasculare cerebrale/AIT și cu o reducere semnificativă de sângerare majoră în comparație cu AVK neîntrerupte la pacienții supuși ablației prin cateter a FA. În schimb, terapia punte cu heparină crește riscul de sângerare și ar trebui evitată.

În mod frecvent, termenul „neîntrerupt” este utilizat în practica clinică pentru descrierea regimurilor în care una sau două doze de NOAC sunt omise înainte de ablație, în timp ce în cadrul RCT-urilor care compară NOAC neîntrerupte vs. warfarină, administrarea NOAC înainte de ablație a fost cu adevărat neîntreruptă.^{869,878} Prin urmare, nu există niciun motiv pentru a recomanda omiterea uneia sau a două doze de NOAC înainte de ablație. După procedură, administrarea primei doze în seara de după ablație sau în dimineața următoare (dacă acest lucru corespunde momentului în care trebuie administrată următoarea doză în conformitate cu regimul anterior de ACO al pacientului) pare a fi sigur.^{878,881}

10.2.2.6.3 Anticoagularia postoperatorie după operația pentru fibrilație atrială

Din cauza leziunilor endoteliale din timpul ablației, ACO este recomandată la toți pacienții după o intervenție chirurgicală pentru FA, începând cât mai curând posibil (punând în balanță riscul de sângerare postoperatorie). Nu există date RCT privind întreruperea ACO pe termen lung. Studiile non-randomizate cu o urmărire mai lungă au arătat o mai bună libertate pe termen lung față de AVC la pacienții cu ritm sinusal persistent, dar nu și la cei cu FA, în ciuda excluderii AAS.⁸²⁴ Prin urmare, se recomandă ACO pe termen lung la toți pacienții cu risc de accident vascular cerebral în ciuda unui succes al operației de labirint și al închiderii apendicelui.

Recomandări pentru gestionarea riscului de AVC peri-ablație prin cateter

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
La pacienții cu FA cu factori de risc de AVC care nu iau ACO înainte de ablație, se recomandă ca managementul pre-procedural al factorilor de risc legați de AVC să includă inițierea anticoagularii și:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> De preferință, ACO terapeutice timp de cel puțin 3 săptămâni înainte de ablație, sau Alternativ, utilizarea ETE pentru a exclude trombul AS înainte de ablație 	IIa	C
Pentru pacienții supuși ablației FA cu cateter, care au fost anticoagulați terapeutic cu warfarină, dabigatran, rivaroxaban, apixaban sau edoxaban, se recomandă efectuarea procedurii de ablație fără întreruperea ACO. ^{878,879,881}	I	A
După ablația prin cateter a FA, se recomandă ca:	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Anticoagularia sistemică cu warfarină sau cu un NOAC să fie continuată timp de cel puțin 2 luni după ablație, și Continuarea pe termen lung a anticoagularii sistemice peste 2 luni după ablație se bazează pe profilul de risc de AVC al pacientului și nu pe succesul sau eșecul aparent al procedurii de ablație. 	I	C

FA = fibrilație atrială; AS = atriu stâng; NOAC = anticoagulant oral non-antagonist al vitaminei K; ACO = terapie anticoagulantă orală; ETE = ecocardiografie transesofagiană.

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

Recomandări pentru anticoagularea postoperatorie după ablația chirurgicală a FA

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Terapia ACO pe termen lung este recomandată în cazul pacienților ce au suferit o intervenție chirurgicală pentru FA și închiderea apendicelui, pe baza riscului tromboembolic al pacientului evaluat cu ajutorul scorului CHA ₂ DS ₂ -VASc.	I	C

FA = fibrilație atrială; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, Hipertensiune arterială, Vârsta ≥75 de ani, Diabet zaharat, Accident vascular cerebral, Boală vasculară, Vârsta 65-74 de ani, Categoria de sex (feminin); ACO = anticoagulant oral.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență

10.2.2.7 Terapia medicamentoasă antiaritmică pe termen lung pentru controlul ritmului

10.2.2.7.1 Medicamente antiaritmice

Scopul terapiei cu MAA este de a îmbunătățirea simptomelor legate de FA.^{484,882,883} Prin urmare, decizia de inițiere a tratamentului cu MAA pe termen lung trebuie să echilibreze povara simptomelor, posibilele reacții adverse ale medicamentelor și preferințele pacientului. Principiile terapiei MAA sunt prezentate în tabelele 18 și 19. În comparație cu absența terapiei, terapia MAA dublează aproximativ menținerea ritmului sinusal,⁸⁸³ dar este dificil să se tragă concluzii ferme din studiile existente cu privire la eficacitatea lor comparativă.⁸⁸⁴ În general, terapia MAA este mai puțin eficientă decât ablația prin cateter a FA,^{114,611,615} dar MAA-urile ineficiente anterior pot fi continuate după IVP, pentru a reduce FA recurentă.⁸⁰⁵ O durată mai scurtă a terapiei cu MAA ar reduce probabil riscul de efecte secundare,^{883,885} dar pot apărea recurențe târzii.⁵⁹⁵ Terapia cu MAA pe termen scurt este, de asemenea, utilizată pentru a preveni recurențele timpurii de FA după ablația cu cateter,⁸⁸⁶ deși beneficiul este încă dezbătut^{797,887}; această strategie poate fi rezonabilă la pacienții considerați cu risc crescut de efecte secundare ale MAA sau la cei cu risc scăzut

perceput de FA recurentă. Gestionarea concomitentă a afecțiunilor cardiovasculare subiacente este esențială pentru reducerea sarcinii simptomatice a FA și facilitarea menținerii ritmului sinusal.^{245,636,888,889}

10.2.2.7.1 Medicamente antiaritmice disponibile

Mai multe medicamente antiaritmice au demonstrat că reduc recurențele FA (Tabelul 20).⁸⁹⁰ Clasa Ia (chinidină și disopiramide) și sotalolul au fost asociate cu o creștere a mortalității generale.⁸⁸⁴ Din nou, siguranța ar trebui să dicteze atât inițierea cât și continuarea tratamentului cu MAA. O diagramă de flux pentru utilizarea MAA-urilor pentru controlul ritmului pe termen lung, în funcție de boala de bază, este prezentat în figura 19.

10.2.2.7.2 Medicamente non-antiaritmice cu proprietăți antiaritmice (terapie în amonte).

Fie că rezultă din remodelarea atrială structurală, fie că este un marker al acesteia, FA este strâns legată de cardiomiopatia atrială. Medicamentele care afectează procesul de remodelare atrială ar putea preveni apariția unei noi FA, acționând ca MAA neconvenționale (adică terapie în amonte) (Tabelul 21). Recent, studiul RACE 3245 a confirmat importanța evaluarea afecțiunilor subiacente și a terapiei țintite în amonte pentru controlul intens al factorilor de risc la pacienții cu FA cu IC ușoară sau moderată în optimizarea controlului ritmului. Rezultatele au arătat că terapia țintită a condițiilor subiacente îmbunătățește menținerea ritmului sinusal la pacienții cu FA persistentă. O listă a noilor medicamente antiaritmice experimentale este furnizată în Caseta suplimentară 3.

10.2.2.7.3 Evaluarea și monitorizarea pe termen lung a riscului proaritmice cu medicamente antiaritmice

Există o varietate de criterii clinice, ecocardiografice și ECG care se asociază cu un risc crescut de proaritmie.⁹⁸⁶⁻⁹⁸⁹ Vârsta înaintată, sexul feminin, afectarea

Tabelul 18 Principiile terapiei medicamentoase antiaritmice¹⁴³

Principii
Terapia MAA are ca scop reducerea simptomelor legate de FA
Eficacitatea MAA-urilor de a menține ritmul sinusal este modestă
Terapia MAA cu succes clinic poate mai degrabă reduce decât elimina recurențele de FA
Dacă un MAA "eșuează", se poate obține un răspuns acceptabil din punct de vedere clinic printr-un alt medicament
Proaritmia indusă de medicamente sau efectele secundare extracardiace sunt frecvente.
Considerentele legate de siguranță mai degrabă decât cele legate de eficacitate ar trebui să ghideze în primul rând alegerea MAA

MAA = medicament antiaritmice; FA = fibrilație atrială.

Tabelul 19 Reguli pentru inițierea medicamentelor antiaritmice pe termen lung pentru controlul ritmului în FA

Considerații	Criterii
Indicații pentru MAA	<ul style="list-style-type: none"> • Este pacientul simptomatic? • Simptomele FA sunt suficient de severe (clasa EHRA) pentru a justifica utilizarea MAA? • Există afecțiuni asociate care prezic o toleranță scăzută a episoadelor de FA?
Când se începe terapia cu MAA	<ul style="list-style-type: none"> • De obicei nu pentru primul episod, dar poate spori eficacitatea cardioversiei
Cum se alege MAA potrivit	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea la minimum a riscului proaritmice și a toxicității organelor <p>Se evaluează pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anomalii ECG bazale (durata QRS, PR, QTc) și posibila interferență cu MAA • impactul asupra funcției VS • interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice importante (de exemplu, medicamente antitrombotice). <ul style="list-style-type: none"> • Factorii de risc pentru proaritmii pot fi dinamici și se pot schimba în timp
Cum se poate minimiza riscul de proaritmie	<ul style="list-style-type: none"> • Evalueați ECG-ul după tratament, așa cum este indicat în aceste ghiduri • Evalueați periodic dacă există toxicitate organică (amiodarona) • Monitorizare Holter pe termen lung și test de efort în cazuri selectate • Evitați combinațiile de MAA
Cum se evaluează eficacitatea	<ul style="list-style-type: none"> • Estimarea încărcăturii FA sub terapie (cereți pacientului să noteze episoadele) • Dacă pacientul este deja sub MAA și a fost eficient, dar a fost întrerupt din cauza intoleranței, alegeți de preferință din aceeași clasă
Intervenții adjuvante și terapie hibridă	<ul style="list-style-type: none"> • La pacienții cu anomalii de conducere atrioventriculară și/sau disfuncție a nodului sinusal, implantarea unui stimulator cardiac trebuie luată în considerare dacă se consideră necesară terapia cu MAA • Terapia MAA pe termen scurt ar putea preveni recidivele timpurii după ablația FA

MAA = medicament antiaritmice; FA = fibrilație atrială; ECG = electrocardiogramă; EHRA = Asociația Europeană de Ritm cardiac; VS = ventriculul stâng; PR = interval PR; QRS = intervalul QRS; QTc = interval QT corectat

funcției renale sau hepatice, sau BCI cunoscută au fost asociate cu risc crescut.^{890,990-992} Au fost de asemenea implicate folosirea concomitentă a mai multor medicamente antiaritmice, hipokalemia sau istoricul familial de moarte subită.⁹⁹⁰ Evenimentele proaritmice tind să se acumuleze la scurt timp după inițierea medicamentului, în special dacă este prescrisă o doză de încărcare sau o schimbare în doza obișnuită.⁵⁶⁸ Pentru quinidină riscul este independent de doză. Afectarea funcției VS sau HVS sunt markeri ecocardiografici de risc proaritmice crescut. Sotalolul are risc proaritmice chiar și în absența unei boli cardiace structurale. Pe ECG-ul cu 12 derivații, intervalul QT corectat prelungit, QRS-ul larg sau intervalul PR prelungit sunt toate asociate cu riscul aritmice.⁹⁹³⁻⁹⁹⁵ Mutații semnificative ale canalelor ionice au fost detectate într-o minoritate de cazuri ca răspunzătoare de torsadă de vârfuri indusă de droguri.⁹⁹⁶ Analiza periodică a semnelor ECG proaritmice au fost folosite cu succes în trialuri recente cu anti-aritmice.^{594,997} Specific, monitorizarea ECG a fost folosită sistematic în zilele 1-3 la pacienții care au primit flecainidă, propafenonă sau sotalol pentru a identifica pe cei la risc de proaritmie.^{233,594,998} Rolul folosirii de rutină a testării de stress cardiac la pacienții la care se inițiază antiaritmice clasa Ic care nu au dovezi de boală cardiacă structurală, este încă discutat.^{915,999}

10.3 Factori de risc cardiovasculari și bolile concomitente: identificare și management

Povara și comorbiditățile factorilor de risc cardiovasculari, inclusiv factorii stilului de viață și condiții de graniță, afectează semnificativ riscul de a dezvolta FA. Stilul de viață nesănătos, factorii de risc și bolile cardiovasculare pot contribui la remodelarea atrială/ cardiomiopatia atrială și la dezvoltarea FA, care rezultă din efectele combinate a factorilor de risc interdependenți (frecvent fără o valoare prag specifică).

Componenta C din calea ABC include indentificarea și managementul bolilor concomitente, factorilor de risc cardiometabolici, și factorilor de stil de viață nesănătos. Managementul factorilor de risc și bolilor cardiovasculare completează prevenția AVC-ului, reducând severitatea FA și severitatea simptomelor. Într-un RCT recent, de exemplu, terapia țintă pentru condițiile subiacente a îmbunătățit menținerea ritmului sinusal la pacienții cu FA permanentă și IC.²⁴⁵

Deși strategiile privind modificarea cuprinzătoare a factorilor de risc și intervențiile care vizează condițiile subiacente au arătat o reducere a sarcinii și recurenței FA, studiile care abordează managementul izolat al condițiilor specifice (de exemplu, hipertensiune arterială) au găsit rezultate inconsecvente, 1000 probabil deoarece condiția respectivă nu este singurul contributor la FA.

Tabelul 20 Medicații antiaritmice utilizate pentru menținerea pe termen lung a ritmului sinusal la pacienții cu FA890

Medicament	Mod de administrare	Doză	Contraindicații/Precauții/Comentarii
Amiodarona ^{233,506,891-896}	Oral	3 x 200 mg zilnic timp de 4 săptămâni, apoi 200 mg zilnic ⁵⁰⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Cel mai eficient MAA^{890,897} • RCT-uri au arătat o recurență mai mică a FA în comparație cu sotalolul și dronedarona⁸⁸⁴ • De asemenea, reduce frecvența ventriculară (pentru 10-12 bpm), sigur la pacienții cu IC⁸⁹⁸⁻⁹⁰⁰ • Utilizarea concomitentă cu alte medicamente care prelungesc QT cu prudență • Utilizarea concomitentă cu AVK sau digitalice (doza acestora trebuie redusă) • Risc crescut de miopatie atunci când se utilizează împreună cu statine • Necesită supraveghere regulată pentru toxicitate hepatică, pulmonară și tiroidiană • Are proprietăți de încetinire a nodulului atrioventricular, dar nu trebuie să fie utilizat ca primă intenție pentru controlul frecvenței • Prolungirea QT este frecventă, dar rareori asociată cu torsada de vârfuri (<0,5%)⁹⁰¹ • Torsada de vârfuri apare rar în timpul tratamentului cu amiodaronă (precauția proaritmiei necesită monitorizarea intervalului QT și a undei TU)⁹⁰² • Trebuie întreruptă în caz de prelungire excesivă a QT-ului (>500 ms) • ECG la momentul inițial, după 4 săptămâni • Contraindicat în hipertiroidismul manifest • Efectele secundare extracardiace numeroase și frecvente pot justifica întreruperea amiodaronei, făcând astfel din aceasta un tratament de linia a doua atunci când sunt posibile alte opțiuni⁹⁰³⁻⁹⁰⁷
Flecainida Flecainida cu eliberare lentă ^{896,908,909}	Oral	100 - 200 mg b.i.d., sau 200 mg o dată pe zi (flecainida cu eliberare lentă)	<ul style="list-style-type: none"> • Eficace în prevenirea recurenței FA^{891,908,910} • Nu trebuie utilizat la pacienții cu CICr <35 ml/min/1,73 m² și boală hepatică semnificativă • Ambele sunt contraindicate la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau FEVS redusă⁹¹¹⁻⁹¹³ • Trebuie întreruptă în caz de lărgire a QRS >25% peste valoarea inițială și la pacienții cu bloc de ramură stângă sau orice alt bloc de conducere >120 ms • Atenție în cazul tulburărilor de conducere sinoatrială/atricioventriculară • Inhibitorii CYP2D6 cresc concentrația • Poate crește durata ciclului FLA, favorizând astfel o frecvență atrioventriculară cu conducere 1:1 și creșterea frecvenței ventriculare.⁹¹⁴ Acest risc poate fi redus prin administrarea concomitentă a unui medicament care blochează nodulul atrioventricular, cum ar fi un beta-blocant sau NDCC • La pacienții depistați în mod corespunzător în ceea ce privește propensiunea la proaritmii, atât flecainida cât și propafenona sunt asociate cu un risc proaritmie scăzut⁹¹⁵ • ECG la momentul inițial, după 1-2 săptămâni
Propafenona Propafenona cu eliberare lentă ^{895,896,916-922}	Oral	150-300 mg de trei ori pe zi, sau 225-425 mg b.i.d. (propafenonă cu eliberare lentă)	<ul style="list-style-type: none"> • Nu trebuie utilizat la pacienții cu afecțiuni renale sau hepatice semnificative, boală cardiacă ischemică, funcție sistolică redusă a VS sau astm • Trebuie întreruptă în cazul unei lărgiri a QRS >25% peste linia de bază și la pacienții cu bloc de ramură stângă și orice alt bloc de conducere >120 ms • Atenție în cazul tulburărilor de conducere sinoatrială/atricioventriculară • Crește concentrația de warfarină/acenocumarină și digoxină atunci când se utilizează în combinație • Poate crește lungimea ciclului FLA, favorizând astfel o frecvență atrioventriculară 1:1 și creșterea frecvenței ventriculare • ECG la momentul inițial și după 1-2 săptămâni

Dronedarona ⁹²³⁻⁹²⁷	Oral	400 mg b.i.d.	<ul style="list-style-type: none"> Mai puțin eficace decât amiodarona în controlul ritmului, dar are foarte puține efecte secundare extracardiacale^{925,928-930} Reduce spitalizările cardiovasculare și decesul la pacienții cu FA paroxistică sau persistentă sau FAA și comorbiditate cardiovasculară^{923,931} Asociat cu o mortalitate crescută la pacienții cu IC decompensată recentă⁹²⁷ sau FA permanentă⁹³² Dronedarona are cele mai solide date de siguranță și, prin urmare, poate fi un prim tratament de preferat alegeare,^{933,934} însă nu este indicată la pacienții cu IC și FA permanentă^{935,936} Nu trebuie utilizată în clasa III sau IV NYHA sau în IC instabilă, în asocieri cu medicamente care prelungesc QT sau cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, verapamil, diltiazem) și la pacienții cu CICr <30 ml/min. Utilizarea concomitentă cu dabigatran este contraindicată Asocierea cu digoxină poate crește semnificativ nivelul seric al digoxinei concentrația de digoxină Atunci când se utilizează cu digitale sau beta-blocante, dozele acestora trebuie să fie reduse Trebuie întreruptă în cazul unei prelungiri excesive a intervalului QT (>500 ms sau o creștere de >60 ms) O creștere modestă a creatininei serice este frecventă și reflectă mai degrabă o reducere a CICr indusă de medicament decât un declin al funcției renale⁹³⁷ Are proprietăți de încetinire a nodulului atrioventricular ECG la momentul inițial și după 4 săptămâni
Sotalol (d,l amestec racemic) <small>233,891,891,894,895,920,938-940</small>	Oral	80-160 mg b.i.d.	<ul style="list-style-type: none"> Numai efecte de clasa III dacă dozajul >160 mg pe zi Având în vedere siguranța și eficacitatea sa și potențialele alternative medicamentoase, sotalolul trebuie utilizat cu prudență Nu trebuie utilizat la pacienții cu ICFER, HVS semnificativ, QT prelungit, astm, hipokaliemie sau CICr <30 ml/min. La >2% dintre pacienți pot apărea torsade de vârfuri legate de doză⁹⁴¹ Trebuie întreruptă în caz de prelungire excesivă a QT-ului (>500 ms sau o creștere de >60 ms) Nu trebuie utilizat în cazul în care CICr <50 ml/min Efectul de blocare a canalelor de potasiu crește odată cu creșterea dozei și, în consecință, crește și riscul de proaritmie ventriculară (torsada de vârfuri) Datele observaționale și o meta-analiză recentă au evidențiat o corelație cu o creștere a mortalității din toate cauzele^{890,897,934}, în timp ce o analiză a unui registru la nivel național și două RCT nu au găsit nicio dovadă de creștere a problemei de siguranță în cazul sotalolului^{233,933,942,943} ECG la momentul inițial, după 1 zi și după 1-2 săptămâni
Disopiramida ⁹⁴⁴⁻⁹⁴⁶	Oral	100-400 mg două sau t.i.d. (maximum 800 mg/24 h)	<ul style="list-style-type: none"> Asociat cu o mortalitate semnificativ crescută^{890,947}, și rareori utilizat pentru controlul ritmului în FA.^{948,949} Nu trebuie utilizat la pacienții cu o boală cardiacă structurală. Rareori utilizat pentru controlul ritmului la pacienții cu FA, din cauza mortalității crescute și a intoleranței frecvente la efectele secundare Poate fi utilă în FA "vagală" care apare la sportivi sau în timpul somnului⁹⁰¹ Reduce obstrucția fluxului de ieșire a VS și simptomele la pacienții cu CMH⁹⁵⁰

MAA = medicament antiaritmice; FA = fibrilație atrială; FLA = flutter atrial; b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); bpm = bătăi pe minut; CICr = clearance-ul creatininei; CYP2D6 = citocromul P450 2D6; CYP3A4 = citocromul 3A4; ECG = electrocardiogramă; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; IC = insuficiență cardiacă; ICFER = IC cu fracție de ejecție redusă; VS = ventriculul stâng; FEVS = fracția de ejecție a VS; HVS = hipertrofia VS; NDCC = blocant al canalelor non-dihidropiridinelcalcic; NYHA = New York Heart Association; QRS = interval QRS; QT = interval QT; RCT = studiu controlat randomizat; TAs = Tensiune arterială sistolică; t.i.d. = ter in die (de trei ori pe zi); AVK = antagonist al vitaminei K.

^a Este necesară prudență la utilizarea oricărui MAA la pacienții cu afecțiuni ale sistemului de conducere (de exemplu, afecțiuni ale nodului sinoatrial sau atrioventricular).

10.3.1 Intervenții asupra stilului de viață

10.3.1.1 Obezitatea și pierderea în greutate

Obezitatea crește progresiv riscul de FA, în conformitate cu indicele de masă corporală.^{366,1001-1005} Poate de asemenea crește riscul pentru AVC ischemic, tromboembolism și moarte la pacienții cu FA³⁶⁶, cu toate acestea există un paradox al obezității la pacienții

cu FA, în special datorită mortalității cardiovasculare și de toate cauzele, cu o relație invers proporțională între supraponderalitate/ obezitate și un prognostic mai bun cardiovascular în monitorizarea pe termen lung.¹⁰⁰⁶

Reducerea intensă a greutateii corporale cu management corespunzător concomitent a factorilor de risc

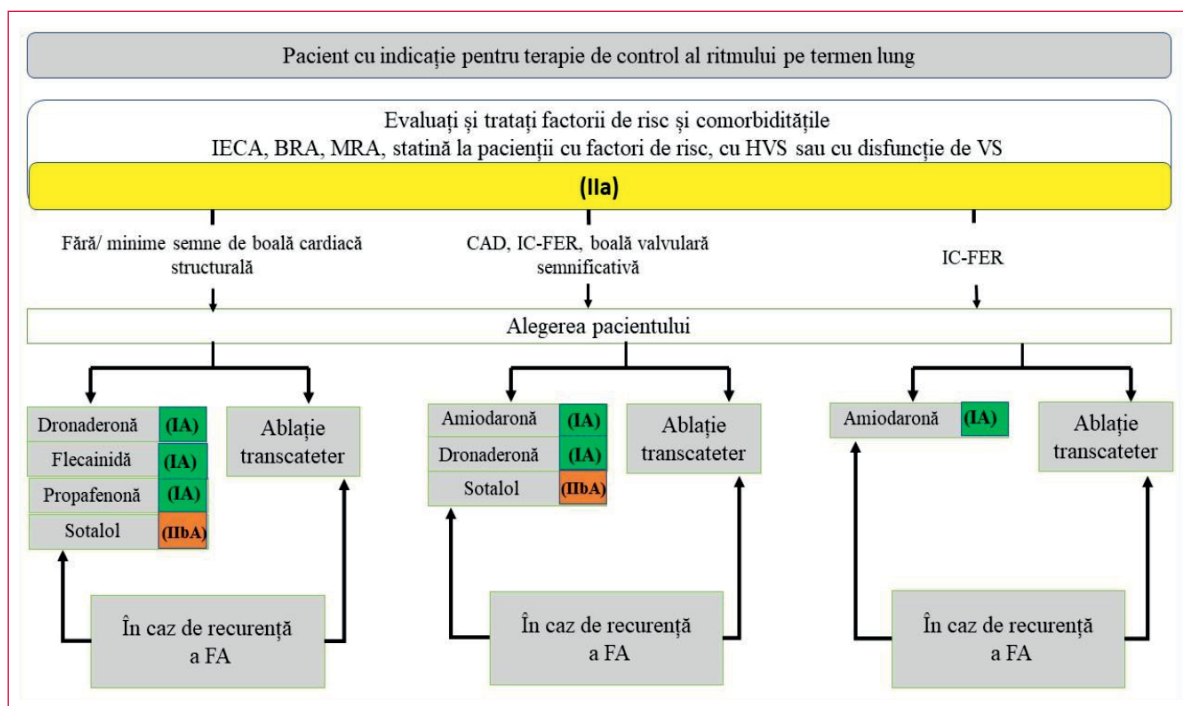


Figura 19 Terapia de control al ritmului pe termen lung. IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; FA = fibrilația atrială; BRA = blocant al receptorilor angiotensinei; BCI = boala coronariană; IC-FEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată; IC-FER = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; VS = ventriculul stâng; HVS = hipertrofie ventriculară stângă; MRA = antagonist al receptorilor mineralocorticoizi.

cardiovasculari au determinat recurențe și simptome mai reduse decât sfaturile generale la pacienții obezi cu FA.^{636,888,889} Obținerea unei greutate sănătoase poate reduce presiunea arterială (PA), dislipidemia și riscul de a dezvolta diabet melitus tip 2, datorită îmbunătățirii profilului de risc cardiovascular.¹⁰⁰⁷ Obezitatea poate crește rata de recurență a FA după ablația pe cateter (cu SASO ca un potențial co-fondator). De asemenea a fost asociată cu o doză mai înaltă de radiații și o rată mai mare a complicațiilor în timpul ablației FA, chiar dacă după ablația pe cateter îmbunătățirea simptomelor pare comparabilă atât la obezi cât și la persoane cu greutate normală.¹⁰⁰⁸ Având în vedere potențialul de a reduce episoadele de FA, prin scădere ponderală, ablația pe cateter a FA ar trebui propusă pacienților obezi împreună cu modificarea stilului de viață prin reducerea greutății (Figura 18).

10.3.1.2 Consumul de alcool și cafeină

Excesul de alcool este un factor de risc pentru incidența FA¹⁰¹¹⁻¹⁰¹⁴ și pentru hemoragii la pacienții anticoagulați (mediată de aderența slabă, boala hepatică, hemoragiile variceale și riscul de traumă majoră) și aportul excesiv de alcool poate fi asociat cu tromboembolism și moarte. Într-un RCT recent, abținerea

de la alcool reduce recurența aritmiei la pacienți comorbidități obișnuite cu FA.¹⁰¹⁶

În schimb, este puțin probabil ca consumul de cafeină să contribuie sau să cauzeze FA.⁴⁷ Consumul de cafea ar fi asociat cu risc redus de a dezvolta FA. Aportul de cafea poate crește simptomele precum palpitații însă fără legătură cu FA.

10.3.1.3 Activitatea fizică

Multe studii au demonstrat efecte benefice ale exercițiului moderat/ activitate fizică la sănătatea cardiovasculară.¹⁰¹⁷⁻¹⁰¹⁹ Cu toate acestea incidența FA pare să fie crescută în rândul sportivilor de elită și mai multe studii mici au raportat o relație între FA și activitatea fizică viguroasă, în principal legată de participarea sportivă pe termen lung sau de anduranță.¹⁰²⁰⁻¹⁰²³ O relație neliniară între activitatea fizică și FA pare probabilă. Pe baza acestor date, pacienții trebuie încurajați să întreprindă exerciții de intensitate moderată și să rămână fizic activi pentru a preveni incidența sau recurența FA, dar să evite exercițiu cronic de rezistență excesivă (cum ar fi maratoanele și triatloanele la distanță, etc.), mai ales dacă au vârsta >50 de ani. Datorită pacienților randomizați în număr mic și al rezultatelor, efectul reabilitării cardiace bazate pe efort cu

Tabelul 21 Medicamente non-antiaritmice cu proprietăți antiaritmice (terapie în amonte (de prevenție) - “upstream therapy”)

Medicament	Comentarii
IECA, BRA	<p> Sistemul activat al reninei-angiotensinei-aldosteronului este reglat în FA.^{951,952} IECA și BRA au prezentat rezultate încurajatoare în prevenirea FA în studiile preclinice.⁹⁵³</p> <p> Așa cum au sugerat analizele retrospective și studiile în care FA a fost un criteriu secundar prestabilit, IECA/ARB ar putea preveni apariția unei noi FA la pacienții cu disfuncție VS, HVS sau hipertensiune arterială.⁹⁵⁴⁻⁹⁶¹</p> <p> Ca tratament inițial, IECA și BRA par a fi superioare altor compuși antihipertensivi,⁹⁶² dar BRA nu au redus povara FA la pacienții fără boală cardiacă structurală.⁹⁶³ În ciuda mai multor studii prospective pozitive la scară mică și a analizelor retrospective, RCT-uri mai mari au arătat rezultate controversate și nu au reușit să confirme rolul IECA sau BRA în prevenirea secundară (post-cardioversie) a FA.⁹⁶⁴ Căile multifactoriale de promovare a FA și designul studiilor ar putea explica aceste rezultate negative și nu ar trebui să descurajeze utilizarea IECA sau BRA în favoarea MAA la pacienții cu boală cardiacă structurală.</p>
ARM	<p> Aldosteronul este implicat în inductibilitatea și perpetuarea FA.⁹⁶⁵⁻⁹⁶⁷ Dovezile din RCT au arătat că ARM au redus apariția de noi aritmii atriale la pacienții cu ICFER, în paralel cu îmbunătățirea altor rezultate cardiovasculare.^{968,969}</p> <p> Recent, impactul pozitiv al ARM a fost demonstrat și la pacienții cu ICFEP⁹⁷⁰, indiferent de statusul inițial al FA. În ceea ce privește alți inhibitori ai sistemului renin-angiotensin-aldosteron, rolul ARM ca terapie în amonte în strategia de control al ritmului la pacienții cu IC și FA nu a fost clarificat. Deoarece FA este un marker al severității IC, efectul antiaritmice benefic ar putea fi determinat indirect, prin îmbunătățirea IC. O meta-analiză recentă a arătat că ARM au redus semnificativ FA nou-înființată și FA recurentă, dar nu și FA postoperatorie.⁹⁷¹</p>
Beta-blocante	<p> Mai multe studii de mică amploare au sugerat o rată mai mică de recurență a FA cu beta-blocante, cu o eficacitate comparabilă cu a sotalolului.^{939,972,973}</p> <p> Cu toate acestea, majoritatea dovezilor pledează împotriva unui rol semnificativ al beta-blocantelor în prevenirea FA.⁸⁹⁰ Efectul benefic observat ar putea rezulta, de asemenea, din transformarea FA manifestată clinic în FA silențioasă, din cauza controlului ratei cu beta-blocantele.</p>
Statine	<p> Statinele sunt candidați atractivi pentru terapia în amonte, deoarece rolul inflamației în FA este bine stabilit. Cu toate acestea, într-un RCT conceput adecvat,⁹⁷⁴ statinele nu au reușit să demonstreze un efect benefic, iar efectul lor preventiv nu a fost confirmat în alte contexte.^{975,976}</p> <p> Nu au fost încă identificate grupuri specifice de pacienți la care statinele ar putea induce remodelarea inversă, dar constatările din registrul CARAF au sugerat că pacienții cu FA care iau deja beta-blocante ar putea beneficia de tratamentul cu statine.⁹⁷⁷ Acizii grași polinesaturați nu au reușit, de asemenea, să demonstreze beneficii convingătoare în prevenirea FA.⁹⁷⁸⁻⁹⁸²</p>

MAA = medicament antiaritmice; IECA = inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; FA = fibrilație atrială; BRA = blocant al receptorilor de angiotensină; CARAF = Registrul canadian de Fibrilație atrială; IC = insuficiență cardiacă; ICFER = IC cu fracție de ejeecție redusă; ICFEP = IC cu fracție de ejeecție conservată; VS = ventriculul stâng; HVS = hipertrofie VS; ARM = antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; RCT = randomized controlled trial

privire la mortalitate sau evenimentele adverse grave este incert.¹⁰²⁴

10.3.2 Factorii de risc cardiovasculari specifici Comorbidități

10.3.2.1 Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea este cel mai frecvent factor etiologic asociat cu dezvoltarea FA, iar pacienții cu hipertensiune arterială au un risc de 1,7 ori mai mare de a dezvolta FA comparativ cu normotensivii.^{26,1025}

Hipertensiunea se adaugă, de asemenea, la complicațiile FA, în special la accidentul vascular cerebral, IC și riscul de sângerare. Pacienți FA cu hipertensiune arterială de lungă durată sau nivelurile ale TA sistolice necontrolate (TAS) trebuie clasificate ca „risc ridicat” și un control strict al TA în plus față de ACO este important pentru a reduce riscul de accident vascular cerebral ischemic și HIC.

Având în vedere importanța hipertensiunii ca fac-

tor de precipitare pentru FA, care ar trebui privită ca o manifestare a hipertensiunii din afectarea organului țintă, tratamentul hipertensiunii în concordanță cu ghidurile TA curente¹⁰²⁶ sunt obligatorii la pacienții cu FA, cu scopul de a le atinge TA țintă $\leq 130/80$ mmHg pentru a reduce rezultatele adverse.^{338,1027,1028} Un studiu recent randomizat la pacienți cu FA paroxistică și hipertensiune arterială a raportat mai puține recidive la pacienții supuși denervării renale în plus față de IVP comparativ cu pacienții supuși numai IVP.¹⁰²⁹

Sotalul nu ar trebui folosit în prezența HVS hipertensive sau în disfuncția renală, datorită riscului proaritmice. Există dovezi despre folosirea enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor de angiotensinogen pentru a îmbunătăți rezultatele în FA și a reduce progresia aritmiei.^{26,1025} Alte modificări ale stilului de viață, inclusiv managementul obezității și reducerea aportului de alcool, atenția la SASO pot ajuta, la pacienții cu FA și hipertensiune arterială.

Recomandări pentru medicamente antiaritmice pe termen lung

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Amiodarona este recomandată pentru controlul ritmului pe termen lung la pacienții cu FA, inclusiv cei cu IC cu fracție de ejecție păstrată. Totuși, datorită toxicității cardiace, alte medicamente antiaritmice ar trebui luate în considerare primele când este posibil. ^{233,570,884,942,983,985}	I	A
Dronedrona este recomandată în controlul ritmului pe termen lung la pacienții cu FA și: • Funcție VS normală sau ușor afectată sau • IC cu fracție de ejecție păstrată, ischemică sau boala cardiacă valvulară. ^{884,923,925,985}	I	A
Flecainida sau Propafenona este recomandată pentru controlul ritmului pe termen lung la pacienții cu FA cu funcție VS normală sau fără boala cardiacă structurală inclusiv HVS semnificativă sau ischemie miocardică. ^{594,884,910,942,983,984}	I	A
La pacienții cu FA tratați cu sotalol, este recomandată monitorizarea atentă a intervalului QT, nivelului seric de potasiu, CICr, și alți factori de risc proaritmici. ^{4,942}	I	B
La pacienții cu FA tratați cu flecainidă pentru controlul pe termen lung al ritmului, folosirea concomitentă a unui medicament blocant la nodulul AV (dacă este tolerat) ar trebui luat în considerare.	IIa	C
Sotalolul ar trebui considerat pentru controlul ritmului pe termen lung la pacienții cu funcție VS normală sau boală cardiacă ischemică, dacă este asigurată monitorizarea intervalului QT, nivelului seric de potasiu, CICr și alți factori de risc proaritmici. ^{233,983}	IIb	A
Terapia cu medicamente antiaritmice nu este recomandată la pacienții cu FA permanentă sub controlul frecvenței și la cei cu boala de conducere avansată, exceptând situația în care stimularea antibradicardică este prevăzută.	III	C

FA = fibrilație atrială; CICr = clearance-ul creatininei; ICPEP = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție prezervată; VS = ventriculul stâng; HVS = hipertrofie ventriculară stângă;

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

10.3.2.2 Insuficiența cardiacă

Interacțiunile dintre FA și IC și managementul optim al pacienților cu FA și IC sunt discutate în secțiunea 11.6.

10.3.2.3 Boala cardiacă ischemică

Interacțiunile dintre FA și IC și managementul optim al pacienților cu FA și BCI sunt discutate în secțiunea 11.3.

10.3.2.4 Diabetul zaharat

În plus față de riscul comun (ex. hipertensiune, obezitate)^{1004,1030}, diabetul este un factor de risc independent pentru FA, în special la pacienții tineri.¹⁰³¹ Episoadele silențioase de FA sunt favorizate de concurența disfuncției autonome¹⁰³² sugerând astfel oportunitatea unui screening de rutină a FA la pacienții cu DZ. Prevalența FA este de cel puțin 2 ori mai mare la pacienții cu diabet în comparație cu persoanele fără diabet și incidența FA crește odată cu creșterea severității complicațiilor microvasculare (retinopatie, boală renală).¹⁰³⁴ Amble tipuri, DZ I și DZ II, sunt factori de risc pentru AVC.^{342,1035}

Controlul glicemic intens nu afectează rata debutului FA, dar metformina și pioglitazona ar putea fi asociate cu risc mai scăzut pe termen lung de FA la pacienții cu diabet,¹⁰³⁷ în timp ce acesta nu a fost confirmat pentru rosiglitazonă.¹⁰³⁸ În prezent nu există dovezi că agoniștii peptidului-I de tip glucagon, cotransportorul

de glucoză de sodiu-2 inhibitori și inhibitori de dipeptidil peptidază-4 afectează dezvoltarea FA.¹⁰³⁹

Meta-analizele anterioare nu au arătat nicio interacțiune semnificativă între diabetul zaharat și efectele NOAC la pacienții cu FA,^{423,1040} dar mortalitatea vasculară a fost mai mică la pacienții cu diabet tratați cu NOAC decât la cei cu warfarină.¹⁰⁴⁰ Reducerea riscului de sângerare cu NOAC-uri au fost similare la pacienții diabetici și non-diabetici, cu excepția lui apixaban, unde a fost raportată o reducere mai mică a complicațiilor hemoragice la pacienții cu diabet zaharat comparativ cu pacienții FA fără diabet.¹⁰⁴¹ În ceea ce privește potențialele efecte secundare ale NOAC, nu există dovezi că riscul de sângerare este crescut la pacienții cu diabet și retinopatie.³⁴¹

Controlul glicemic optim în 12 luni înaintea ablației pe cateter a FA a fost asociată cu reducerea semnificativă a recurenței FA după ablație.¹⁰⁴²

10.3.2.5 Apneea în somn

Cea mai comună formă de tulburare de respirație în somn, sindromul de apnee în somn obstructivă (SASO), este foarte răspândită la pacienții cu FA, IC și hipertensiune arterială și este asociat cu un risc crescut de mortalitate sau evenimente cardiovasculare majore.¹⁰⁴³ Într-o analiză prospectivă, aproximativ 50% din pacienții FA aveau SASO comparativ cu 32% din lotul control.¹⁰⁴⁴ Mecanismele care facilitează FA includ hipoxemie / hipercapnie nocturnă intermitentă,

Recomandări pentru intervenții asupra stilului de viață și managementul factorilor de risc și al bolilor concomitente la pacienții cu FA

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Identificarea și managementul factorilor de risc și bolilor concomitente sunt recomandate ca parte integrală din tratamentul pacienților cu FA. ⁸⁸⁸	I	B
Modificarea stilului de viață nesănătos și terapia țintă a condițiilor intercurrente este recomandată pentru a reduce povara FA și severitatea simptomelor. ^{245,636,887,889,1016,1052}	I	B
Screeningul oportun pentru FA este recomandat la pacienți hipertensivi. ^{26,172,222}	I	B
Atenția la un bun control al PA este recomandată la pacienții cu FA și hipertensiune pentru a reduce recurențele FA și riscul de AVC și sângerare. ^{26,1035}	I	B
La pacienții obezi cu FA, scăderea ponderală împreună cu managementul altor factori de risc ar trebui să fie considerate pentru a reduce incidența FA, progresia FA, recurența FA și simptomele. ^{898,899,1011}	IIa	B
Sfatul și managementul pentru a evita excesul de alcool ar trebui să fie considerate pentru prevenția FA și la pacienții FA să luați în considerare pentru terapia ACO. ^{324,1012,1014,1016}	IIa	B
Activitatea fizică ar trebui să fie considerată pentru a preveni incidența și recurența FA, cu excepția exercițiului excesiv de duranță, care ar putea favoriza FA. ^{1027-1033,1063}	IIa	C
Screeningul oportunistic pentru FA ar trebui considerat la pacienții cu OSA. ¹⁷²	IIa	C
Managementul optim al OSA poate fi considerat pentru a reduce incidența, progresia, recurențele FA și simptomele. ^{650,651,1057-1061,1064,1065}	IIb	C

FA = fibrilație atrială; PA = presiune arterială; ACO = anticoagulant oral; OSA = apnee obstructivă de somn.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

schimbări de presiune intratoracică, dezechilibru simpatovagal, stres oxidativ, inflamație și activare neuro-hormonală.¹⁰⁴⁵ S-a demonstrat că SASO reduce ratele de succes ale MAA, cardioversiei electrice și ablației prin cateter în FA.¹⁰⁴⁵

Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) este terapia de alegere pentru SASO și poate ameliora efectele SASO asupra recurențelor FA.^{1046,1047} Studii observaționale și meta-analize au arătat că tratamentul CPAP adecvat al SASO poate îmbunătăți controlul ritmului la pacienții cu FA.^{648,649,1047-1051} Pare rezonabil să testați de SASO înainte de inițierea terapiei de control la pacienții cu simptome FA, cu scopul de a reduce recidivele simptomatice ale FA (Figura 18). În studiile ARREST-AF (studiului de reducere agresivă a factorului de risc pentru FA) și LEGACY (Efectul pe termen lung al gestionării greutății orientate asupra cohortei de fibrilație atrială: un studiu de

urmărire de 5 ani), un program agresiv de reducere a factorilor de risc axat pe gestionarea greutății, hiperlipidemie, SASO, hipertensiune arterială, diabet, renunțarea la fumat, cât și reducerea consumului de alcool a redus semnificativ povara FA după IVP.^{636,1052} Cu toate acestea, rămâne neclar cum și când să fie făcută testarea pentru SASO și implementarea managementului SASO în procesul de lucru standard al pacienților cu FA.

II. CALEA ABC ÎN SCENARIILE CLINICE SPECIFICE / CONDIȚII / POPULAȚII DE PACIENȚI

În aceasta secțiune, este descrisă gestionarea FA la populații de pacienți cu patologii specifice. Principiile căii ABC se aplică deasemenea și în aceste scenarii. În plus, atenții speciale sunt oferite pentru fiecare din aceste condiții sau populații.

Recomandări pentru managementul FA cu instabilitate hemodinamică

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Cardioversia electrică de urgență este recomandată la pacienții cu FA și instabilitate hemodinamică acută sau agravată. ^{1053,1054}	I	B
La pacienții cu instabilitate hemodinamică, amiodarona poate fi considerate pentru controlul acut al frecvenței cardiace. ^{503,511,512}	IIb	B

FA = fibrilație atrială;

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

11.1 FA cu instabilitate hemodinamică

Instabilitatea hemodinamică acută (sincopă, edem pulmonar acut, HIC, ischemie miocardică, hipotensiune simptomatică, șoc cardiogen) la pacienții FA care se prezintă cu rata ventriculară rapidă necesită intervenție rapidă. La pacienții sever compromiși, ar trebui încercată o conversie electrică de urgență fără întârziere.

Caseta 1 Despre managementul post-procedural al pacienților cu FA, SCA și /sau PCI

Perioadele mai scurte de terapie triplă (ACO și DAPT) pot fi sigure la pacienții post-SCA / PCI care necesită ACO.¹⁰⁷⁶ Date observaționale¹⁰⁷⁷ și trialul WOEST cu warfarină (un RCT de siguranță, subdimensionat pentru evaluarea evenimentelor ischemice)¹⁰⁷⁸ a sugerat o siguranță mai bună și o eficacitate similară a dublei terapii (ACO plus clopidogrel) comparativ cu tripla terapie.

RCT referitoare la administrarea NOAC-urilor la pacienții cu FA după un SCA / PCI recent

Patru RCT au comparat terapia duală cu un inhibitor P₂Y₁₂ (în principal clopidogrel) plus un NOAC — dabigatran 110 mg sau 150 mg x2/zi (REDUAL PCI),¹⁰⁷⁹ rivaroxaban 15 mg o.d. (PIONEER AF-PCI),¹⁰⁸⁰ apixaban 5 mg x2/zi. (AUGUST),¹⁰⁸¹ sau edoxaban 60 mg o.d. (ENTRUST-AF PCI)¹⁰⁸² comparativ cu tripla terapie cu AVK la pacienții cu FA și cu SCA recent sau care au fost supuși la PCI. Design-ul "doi pe doi factorial" al studiului AUGUSTUS a permis compararea aspirinei vs. placebo (a se vedea tabelul suplimentar 12 pentru informații detaliate despre aceste studii). Toate cele patru studii au avut un singur obiectiv primar (și anume sângerarea) și nu au fost suficiente pentru a evalua urmările de natură ischemică.

În ciuda unei heterogenități între aceste studii, toate în mod consecvent:

- Au inclus o proporție semnificativă de pacienți cu SCA / PCI (37-52%); cu toate acestea, pacienții cu riscul cel mai mare (de exemplu: tromboză intra-stent anterioară sau o PCI complexă cu plasare stent-in-stent) au fost în mare măsură subreprezențați;
- A fost utilizată tripla terapie în timpul PCI și până la randomizare (1-14 zile după PCI);
- Cel mai frecvent inhibitor de P₂Y₁₂ utilizat a fost clopidogrelul (>90%); și

- Au raportat o reducere semnificativă a sângerărilor clinice semnificative/severe, rate de accident vascular cerebral ischemic comparabile, rate similare sau ne semnificativ crescute de infarct miocardic și tromboză intra-stent, și un efect neutru asupra evenimentelor majore cardiovasculare și de mortalitate prin toate cauzele la pacienții tratați cu dublă terapie (NOAC și P₂Y₁₂) vs. terapie triplă (AVK și P₂Y₁₂ și aspirină).

În AUGUSTUS,¹⁰⁸¹ atât regimurile cu placebo (vs. aspirină), cât și cu apixaban (vs. AVK) au fost asociate cu o reducere semnificativă a sângerărilor, apixabanul (vs. AVK) fiind asociat cu rate semnificativ mai mici de accident vascular cerebral, deces sau spitalizare.

Meta-analize ale RCT:

- **Efectul pe sângerare:** Meta-analizele^{1070,1071,1083,1084} au arătat în mod constant o reducere semnificativă a sângerărilor majore în cazul dublei vs. triplei terapii și în cazul terapiei cu NOAC vs. AVK (tratamentele bazate pe NOAC au fost, de asemenea, asociate cu o reducere semnificativă a HIC).
- **Evenimente ischemice:** ratele de AVC au fost similare în cadrul tuturor categoriilor de tratament, dar ratele de infarct miocardic și de tromboză intra-stent au fost numeric mai mari în cazul dublei vs. triplei terapii. În două meta-analize^{1070,1071} tromboza intra-stent a fost crescută semnificativ statistic în cazul dublei terapii (fără aspirină) vs. triplei terapii. De asemenea, riscul de infarct miocardic sau tromboză intra-stent a fost ușor mai mare în cazul administrării de dabigatran 110 mg, dar nu și în cazul administrării de dabigatran 150 mg.
- Ratele de mortalitate și evenimentele cardiovasculare adverse majore definite de studiu au fost similare în toate brațele de tratament, sugerând că beneficiul determinat de reducerea sângerărilor majore și HIC este contrabalansată printr-un risc mai mare de evenimente ischemice coronariene (în principal legate de stent) în cazul dublei terapii.

SCA = sindrom coronarian acut; FA = fibrilație atrială; b.i.d. = bis in die (de două ori pe zi); DAPT = terapie dublă antiplachetară; ENTRUST-AF PCI = Tratament cu edoxaban vs. antagonist de vitamină K la pacienților supuși intervenției percutanate coronariene; HIC = hemoragie intracraniană; NOAC = anticoagulatele orale non-vitamină K; ACO = anticoagulant oral; o.d. = omni die (o dată pe zi); PCI = intervenție coronariană percutană; PIONEER AF-PCI = studiul multicentric controlat, randomizat care explorează 2 strategii de tratament a Rivaroxabanului și a dozelor ajustate de antagoniști de vitamina K orali la pacienții cu FA supuși intervenției coronariene percutanate; RCT = trial controlat randomizat; REDUAL PCI = evaluare randomizată a terapiei duble antiplachetare cu dabigatran vs triplă terapie cu warfarină la pacienții cu FA non-valvulară care susțin intervenția coronariană percutanată; AVK = antagonist de vitamina K; WOEST = Care este terapia optimă antiplachetară și anticoagulantă la pacienții cu anticoagulatele orale și stenturi coronariene?

re, și anticoagularea ar trebui începută cât de repede posibil.

La pacienții critici, și cei cu disfuncție sistolică severă de VS, FA este adesea precipitată / exacerbată de tonus simpatic crescut, inotrope și vasopresorii, iar controlul ritmului de asemenea eșuează. Este important să fie identificați și corecți factorii de precipitare și cauzele secundare cu optimizarea tratamentului de fond. Datorită efectului lor de control al ratei în timpul efortului și tonusului simpatic crescut, nu doar numai în repaus, sunt beta-blocantele sunt preferate în locul glicozidelor digitale pentru controlul ritmului ventricular în FA.⁴⁹⁰ Blocanții beta și BCC-NDH pot exercita un efect inotrop negativ (acestea din urmă sunt contraindicate în ICCcFEP). Digoxina de asemenea eșuează la acești pacienți din cauza tonusului simpatic crescut.

Deoarece terapia convențională este adesea ineficientă sau nu este bine tolerată⁴⁹⁰, cardioversia electrică ar trebui întotdeauna luată în considerare, chiar și ca terapie inițială, în timp ce poate fi instituită și amiodaronă intravenoasă pentru controlul ratei (sau cardioversie potențială la ritmul sinusal), cu sau fără cardioversie electrică.^{504,514,515} Administrare intravenoasă de amiodaronă poate duce la o scădere suplimentară a TA.

11.2 FA nou diagnosticată (debut nou)

FA nou diagnosticată sau FA cu debut incert este un diagnostic în lucru la un pacient fără un istoric de FA, până când paternul de FA poate fi definit cu precizie. Deși profilul clinic și rezultatul pacienților cu FA prim-diagnosticată în registrele FA au fost mai puțin favorabile decât cele cu FA paroxistică, care seamănă mai degrabă cu FA permanentă,^{1055,1056} ratele de prescripție ACO au fost cele mai scăzute la pacienții cu FA prim-diagnosticate.¹⁰⁵⁷ La pacienții cu FA diagnosticată pentru prima dată, calea ABC ar trebui să se asemene cu toți pașii descriși în ilustrația centrală.

11.3 Sindroamele coronariene acute (SCA), intervenția coronariană percutană (PCI) și sindroamele coronariene cronice (SCC) la pacienți cu FA

Incidența FA în sindroamele coronariene acute (SCA) variază de la 2-23%,¹⁰⁵⁸ riscul de FA cu debut nou este crescut cu 60-77%¹⁰⁵⁹ la pacienții cu infarct miocardic, și FA în sine poate fi asociată cu un risc crescut de infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST sau fără supradenivelare a segmentului ST.^{381,1060-1063} Per total, 10-15% din pacienții FA au suferit PCI pentru BCI.¹⁰⁶⁴ În studiile observaționale, pacienții cu

FA și SCA sunt mai puțin probabili să primească terapie adecvată antitrombotică¹⁰⁶⁵ și este mai probabil să apară rezultate adverse¹⁰⁶⁶ decât la pacienții cu SCA fără FA.

Gestionarea peri-procedurală a pacienților cu SCA sau beneficiind de PCI este detaliată în ghidurile ESC privind revascularizarea miocardică¹⁰⁶ și sindroamele coronariene cronice (SCC).¹⁰⁶⁸

Managementul post-procedural al pacienților cu FA și SCA și/sau PCI

La pacienții cu FA care au SCA sau care sunt supuși la PCI, riscurile concomitente de accident vascular cerebral ischemic / embolie sistemică, evenimente ischemice coronariene și sângerări legate de tratamentul antitrombotic trebuie analizate cu atenție atunci când se ia în considerare utilizarea și durata terapiei combinate antitrombotice.¹⁰⁶⁹ Per ansamblu, terapia antitrombotică duală, incluzând ACO (de preferință NOAC) și un inhibitor P₂Y₁₂ (de preferință clopidogrel) este asociat cu o rată de sângerări majore semnificativ mai mică (inclusiv HIC) prin comparație cu tripla terapie. Cu toate acestea, dovezile disponibile sugerează că cel puțin o terapie triplă de scurtă durată (de ex. ≤1 săptămână) ar fi de dorit la unii pacienți cu FA după un SCA recent sau care au fost supuși PCI, în special la cei cu risc crescut de evenimente ischemice^{1070,1071} (Figura 20).

Indiferent de planul de tratament ales inițial, terapia dublă cu ACO și un antipachetar (de preferință clopidogrel) este recomandată în primele 12 luni după PCI pentru SCA sau 6 luni după PCI la pacienți cu SCC.¹⁰⁶⁷ Ulterior, monoterapia ACO trebuie continuată (indiferent de tipul stentului) cu condiția să nu existe evenimente ischemice recurente între timp. La un an fără evenimente (adică „stabil”) la pacienții FA cu BCI și fără PCI, monoterapia ACO este de asemenea recomandată.¹⁰⁷²

Utilizarea prasugrelului sau a ticagrelorului a fost asociată cu un risc mai mare de sângerare majoră comparativ cu clopidogrel¹⁰⁸⁵⁻¹⁰⁸⁹ și ar trebui evitată la pacienții cu SCA și FA. În RE-DUAL PCI (Evaluarea randomizată a terapiei duble antitrombotice cu dabigatran vs. tripla terapie cu warfarină la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară în cursul unei intervenții coronariene percutanate), 12% dintre pacienți au primit ticagrelor cu dabigatran, dar utilizarea de ticagrelor sau prasugrel a fost minimă în cadrul studiului PIONEER-AF (Studiu controlat, multicentric, randomizat, open-label care explorează două strategii de tratare cu Rivaroxaban sau AVK ajustat în funcție de

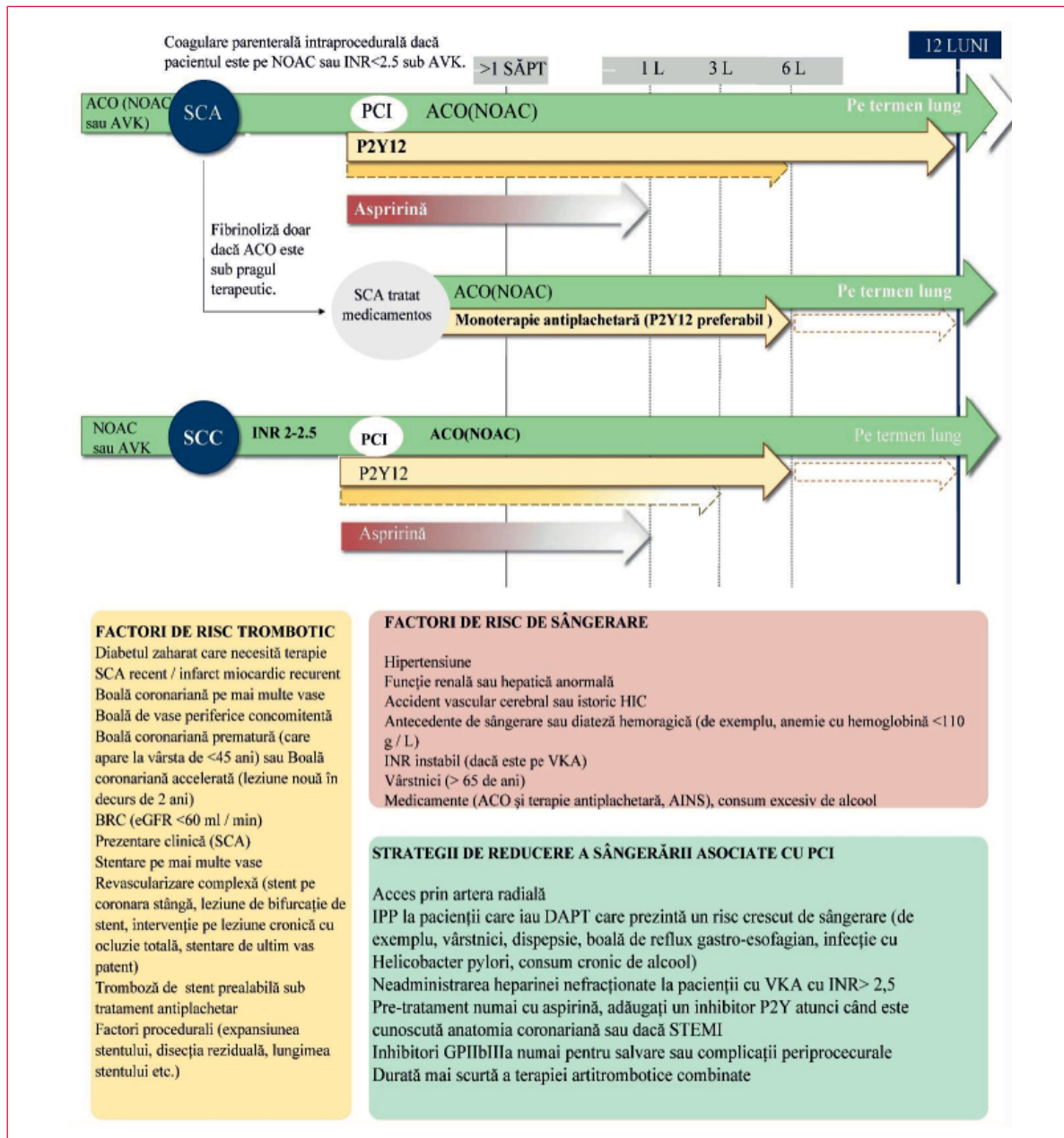


Figura 20 Managementul post-procedural al pacienților cu FA și SCA/PCI (săgețile complet conturate reprezintă o strategie implicită; săgețile gradate / punctate prezintă modificări ale tratamentului în funcție de riscurile ischemice și de sângerare ale fiecărui pacient). Tratamentul prealabil cu un inhibitor P₂Y₁₂ este recomandat la pacienții cu STEMI sau când este cunoscută anatomia coronariană; în cazul unei strategii invazive precoce în 24 de ore, ar trebui să fie reținută în SCA non-STEMI până la momentul angiografiei coronariene. Studiile observaționale indică faptul că PCI pe terapie cu AVK neîntreruptă este, în general, sigură în comparație cu întreruperea ACO și terapia cu heparină.¹⁰⁷³ în special cu acces la artera radială; în schimb, studiile pe NOAC sunt contradictorii, descurajând predominant un PCI pe terapia complet NOAC neîntreruptă.^{1074,1075} Dacă este necesară PCI urgentă, se recomandă administrarea unui anticoagulant parenteral (HNF, HGMM sau bivalirudină), cu retragerea temporară a NOAC cel puțin pentru perioada inițială post-procedurală (de exemplu, 24 de ore), în funcție de profilul de risc trombotic și sângerare al pacientului. În cazul în care se are în vedere tromboliza la un pacient cu STEMI, pasul inițial ar trebui să fie evaluarea stării anticoagulării (de exemplu, INR la un pacient care ia AVK; NOAC, evaluând, de exemplu, timpul de tromboplastină parțial activat pe dabigatran sau activitatea anti-factor Xa pe inhibitori de factor Xa). Terapia trombolitică poate fi asociată cu un risc crescut de sângerare la pacienții cu anticoagulare sistemică, mai ales dacă sunt administrate concomitent heparină parenterală și medicamente antiplachetare. Este necesar un echilibru între beneficiul potențial (de exemplu, infarct miocardic anterior mare) și vătămarea (de exemplu, HIC), precum și reevaluarea transferului urgent la un centru PCI. Dacă pacientul presupus anticoagulat nu are dovezi ale unui efect anticoagulant terapeutic (de exemplu INR <2,0 sub warfarină sau nu s-a detectat niciun efect anticoagulant NOAC), se poate lua în considerare trombolizarea sistemică dacă nu este posibil accesul la PCI primar. SCA = sindrom coronarian acut; ASA = acid acetilsalicilic; CAD = boala coronariană; SCC = sindrom coronarian cronic; BRC = boală renală cronică; DAPT = terapia antitrombotică duală; eGFR = rata estimată de filtrare glomerulară; HIC = hemoragie intracraniană; INR = raport internațional normalizat; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; IM = infarct miocardic; NOAC = anticoagulant oral antagonist non-vitamina K; AINS = medicament antiinflamator nesteroidian; ACO = anticoagulant oral; PAD = boala arterelor periferice; PCI = intervenție coronariană percutanată; IPP = inhibitor al pompei de protoni; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare a segmentului ST; HNF = heparină nefracționată; AVK = antagonist al vitaminei K.

Recomandări pentru pacienții cu FA care asociază SCA, PCI sau SCC

Recomandări generale la pacienții cu FA și o indicație pentru terapia antiplachetară concomitentă.	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții FA eligibili pentru NOAC, este recomandată folosirea unui NOAC în loc de AVK în combinație cu terapia antiplachetară. ^{1079,1081}	I	A
La pacienții cu risc de sângerare crescut (HAS-BLED ≥ 3), rivaroxaban 15 mg/zi, ar trebui considerat în locul rivaroxabanului 20 mg/zi pe durata terapiei concomitente cu terapie antiplachetară simplă sau dublă, pentru a reduce riscul de sângerare. ¹⁰⁸⁰	IIa	B
La pacienții cu risc de sângerare crescut (HAS-BLED ≥ 3), dabigatran 110 mg x 2/zi ar trebui considerat în locul dabigatranului 150 mg x 2/zi pe durata terapiei concomitente cu terapie antiplachetară simplă sau dublă, pentru a reduce riscul de sângerare. ¹⁰⁷⁹	IIa	B
La pacienții cu indicație de AVK în combinație cu terapie antiplachetară, dozele ar trebui să fie ajustate cu atenție cu un INR tințând între 2-2,5 și TTR >70%. ^{1094,1095,1104,1105}	IIa	B
Recomandare la pacienții FA și SCA		
La pacienții FA cu SCA supuși unei intervenții PCI necomplicate, încetarea precoce (\leq săptămână) a aspirinei și continuarea dublei terapii cu ACO și inhibitor P ₂ Y ₁₂ (preferabil clopidogrel) până la 12 luni este recomandată dacă există risc scăzut de tromboză intrastent, sau dacă riscul de sângerare depășește riscul de sângerare, indiferent de tipul de stent utilizat. ^{1090,1092-1095}	I	A
Tripla terapie cu aspirină, clopidogrel, și un ACO mai mult de o săptămână, după un SCA ar trebui considerată când riscul de tromboză de stent depășește riscul de sângerare, cu durată totală (\leq o lună), decisă în funcție de evaluarea acestor riscuri, și planul de tratament trebuie specificat clar la externare	IIa	C
Recomandări pentru pacienții FA cu SCC supuși PCI		
După o PCI necomplicată, încetarea precoce (≤ 7 zile) a aspirinei și continuarea terapiei duble cu ACO până la 6 luni și clopidogrel este recomandată dacă riscul de tromboză intrastent este mic sau dacă riscul de sângerare îl depășește pe cel de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent utilizat. ^{1076,1078-1081}	I	A
Tripla terapie cu aspirină, clopidogrel, și un ACO mai mult de o săptămână, ar trebui considerată când riscul de tromboză de stent depășește riscul de sângerare, cu durată totală (\leq o lună), decisă în funcție de evaluarea acestor riscuri, și planul de tratament trebuie specificat clar la externare.	IIa	C

SCA = sindrom coronarian acut; FA = fibrilație atrială; b.i.d = bis in die (de două ori pe zi); SCC = sindrom coronarian cronic; BCR = boală cronică renală; DAPT = terapie dublă antiplachetară; HAS-BLED = Hipertensiune arterială, Funcție renală/hepatică anormală, Accident vascular cerebral, Antecedente sau predispoziție la sângerare, INR labil, Vârstnic (>65 ani), Medicamente/alcool concomitent; INR = international normalized ratio; NOAC = anticoagulante orale non-antagoniste de vitamina K; o.d. = omni die (o dată pe zi); ACO = anticoagulant oral; PCI = intervenție percutanată coronariană; TTR = timpul în intervalul terapeutic; AVK = antagonist de vitamină K.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

^c vezi rezumatul caracteristicilor de produs pentru dozele reduse sau contraindicațiile pentru fiecare NOAC la pacienții cu BCR, greutate < 60 kg, vârstă >75-80 ani și/sau interacțiunile medicamentoase.

^d riscul de tromboză intrastent include (i) riscul de tromboză survenită, și (ii) riscul de deces care survine secundar trombozei intrastent, amândouă se referă la caracteristici clinice, anatomice și procedurale. Factorii de risc pentru pacienții cu SCC includ – stent la nivelul trunchiului comun sau la nivelul ultimei artere patente rămase; implantare suboptimală a stentului; lungimea stentului >60 mm; diabet; BCR; bifurcație cu 2 stenturi implantate; tratament al ocuziei totale cornice; tromboză de stent anterioară pe terapie antitrombotică adecvată

e riscul de sângerare la pacienții FA poate fi evaluat folosind scorul HAS-BLED (secțiunea 10.1.2), care atrage atenția asupra factorilor de risc hemoragici modificabili; cei la risc înalt (scor ≥ 3) pot fi revăzuți mai des și mai frecvent. Riscul hemoragic este foarte dinamic și nu rămâne static; a evalua riscul hemoragic doar pe baza factorilor de risc hemoragici modificabili este o strategie inferioară pentru a evalua riscul de sângerare³⁸⁹

^f Când dabigatranul este folosit în tripla terapie, dabigatran 110 mg de două ori pe zi poate fi utilizat în loc de 150 mg de două ori pe zi, dar dovezile sunt insuficiente

doză, în strategia de tratament la pacienții cu fibrilație atrială la care se practică intervenție coronariană percutanată), AUGUST și ENTRUST-AF PCI (Tratamentul cu Edoxaban versus un AVK la pacienții cu fibrilație atrială la care se practică intervenție percutanată coronariană). La pacienții cu potențial de sângerare gastro-intestinală, utilizarea concomitentă a inhibitorilor pompei de protoni este rezonabilă.¹⁰⁸⁴

La pacienții cu FA tratați prin revascularizare coronariană chirurgicală, ACO trebuie reluat imediat ce sângerarea este controlată, posibil în asociere cu clopidogrel și trebuie evitată terapia triplă.

Un control slab al frecvenței ventriculare în cadrul FA poate exacerba simptomele de ischemie miocardică și precipită sau agravează IC. Tratamentul poate include un beta-blocant sau antagonist de calciu care scade frecvența ventriculară. În cazul instabilității hemodinamice, cardioversia imediată poate fi indicată.

Caseta 2 Despre AVC-ul ischemic acut la pacienții cu FA

AVC-urile ischemice asociate cu FA sunt adesea fatale sau invalidante¹⁰⁶, cu un risc crescut de recurență precoce în primele 48 de ore¹⁰⁹² până la 2 săptămâni,¹⁰⁹²⁻¹⁰⁹⁵ sau se transformă hemoragic¹⁰⁹⁶ mai ales în primele zile după leziuni cardio-embolice mari și terapie acută de recanalizare.^{1097,1098} În special, HIC este în general asociată cu mortalitate și morbiditate mai mari decât accidentul vascular cerebral ischemic recurent.

Momentul (re)inițierii ACO după accidentul vascular cerebral ischemic acut

- Anticoagularea precoce după un accident vascular cerebral ischemic acut poate provoca hemoragie parenchimatooasă, cu conse-

cințe clinice potențial grave^{1097,1099}. Utilizarea HNF, HGMM, heparinoide sau AVK la <48 ore după accident vascular cerebral ischemic acut au fost asociate cu un risc crescut de HIC simptomatică, fără reducerea semnificativă a accidentului vascular cerebral ischemic recurent.¹⁰⁹⁵

- S-a raportat că riscul la 90 de zile de accident vascular cerebral ischemic recurent depășește riscul de HIC simptomatică la pacienții cu FA care primesc un NOAC la 4-14 zile după evenimentul acut¹¹⁰⁰⁻¹¹⁰² (ratele de recurență a accidentului vascular cerebral ischemic după accident vascular cerebral ischemic ușor / moderat au crescut semnificativ odată cu administrarea tardivă de NOAC,¹¹⁰¹ de ex. la >14 zile.¹¹⁰⁰ Într-un RCT de amploare mică, utilizarea rivaroxabanului în termen de 5 zile de la accidentul vascular cerebral ischemic ușor la pacienții cu FA a fost asociată cu o rată de evenimente similară tratamentului cu AVK.¹¹⁰³

Deoarece lipsesc dovezi de înaltă calitate derivate din RCT-uri pentru a informa momentul optim al anticoagularii după un accident vascular cerebral ischemic acut, utilizarea ACO în perioada post-AVC precoce se bazează în prezent pe consensul experților.⁵⁰⁵ Mai multe RCT în desfășurare [ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) și START (NCT03021928)] investighează inițierea precoce (<1 săptămână) față de inițierea tardivă a NOAC la pacienții cu AVC ischemic în context de FA (cu primele rezultate care nu sunt de așteptat înainte de 2021).

Prevenirea pe termen lung a AVC-urilor secundare

- Nu există dovezi că adăugarea de aspirină la tratamentul cu ACO sau la un INR supratherapeutic ar îmbunătăți rezultatele în prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral.
- Comparativ cu AVK, NOAC au fost asociate cu o eficacitate mai bună în prevenirea accidentului vascular cerebral secundar și cu o siguranță mai bună în ceea ce privește HIC într-o meta-analiză a trialului reper NOAC-FA.¹¹⁰⁴
- O bună aderență la tratamentul ACO este esențială pentru prevenirea eficientă a accidentului vascular cerebral secundar.

Există unele dovezi care susțin că accidentele vasculare cerebrale pot induce FA prin mecanisme neurogene^{1105,1106}. Primul studiu a arătat că deteriorarea insulei crește șansele de dezvoltare a FA după accident vascular cerebral ischemic și este mai răspândită la pacienții cu FA diagnosticați după accidentul vascular cerebral decât la cei care nu dezvoltă FA.¹¹⁰⁵ Al doilea studiu a explicat motivul pentru care FA diagnosticate la scurt timp după accidentul vascular cerebral ischemic este asociată cu un risc scăzut de recurență ischemică.¹¹⁰⁶

AF = fibrilație atrială; ELAN = inițierea precoce vs. întârziată a anticoagulatelor orale directe la pacienții post-AVC ischemic cu FA; HIC = hemoragie intracraniană; INR = raportul normalizat internațional; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; NOAC = anticoagulant oral non vitamină K; ACO = anticoagulant oral; OPTIMAS = temporizarea optimă a anticoagularii după AVC; RCT = trial controlat randomizat; START = timp optim de întârziere pentru inițierea anticoagularii după AVC ischemic și fibrilație atrială; TIMING = temporizarea terapiei cu anticoagulante orale la pacienții cu AVC acut ischemic și fibrilație atrială; HNF = heparină nefracționată; AVK = antagonist de vitamină K

Vernakalant, flecainida și propafenona nu trebuie utilizate pentru controlul ritmului la pacienții cu BCI cunoscută (secțiunea 10.2.2.2). La toți pacienții cu FA cu SCA / SCC, managementul optim al factorilor de risc este necesar, incluzând strategii de prevenție cardiovasculară cum ar fi controlul bun al TA, managementul dislipidemiei, și alte intervenții preventive cardiovasculare, imediat ce pacientul este stabilizat.

11.4 Accident vascular cerebral acut sau hemoragie intracraniană la pacienții cu fibrilație atrială.

11.4.1 Pacienți cu fibrilație atrială și accident vascular cerebral ischemic acut sau cu atac ischemic tranzitor.

Tratamentul accidentului vascular cerebral acut la pacienții cu FA este dincolo de scopul lucrării de față. La pacienții cu FA care prezintă AVC ischemic acut care se află deja sub terapie ACO, managementul acut depinde de regimul de tratament și gradul de anticoagulare. Pacienții cu AVK cu un INR <1,7 sunt eligibili pentru tromboliză conform indicației neurologice (dacă se prezintă un deficit neurologic clinic relevant dacă se află în intervalul de timp corespunzător și HIC este exclusă prin imagistica cerebrală). La pacienții în tratament cu NOAC, măsurarea timpului de tromboliză parțial activată sau timpului de trombină (pentru dabigatran), sau nivelul de antifactor Xa (pentru inhibitorii factorului Xa) pot furniza informații cu privire la gradul de anticoagulare sistemică. Ori de câte ori este posibil, trebuie elucidat momentul ultimei administrării de NOAC (în general, se are în vedere că tromboliza este considerată a fi sigură la pacienții la

Recomandări pentru căutarea FA la pacienții cu AVC criptogen

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții cu AVC ischemic acut sau AIT și fără FA cunoscută anterior, monitorizarea pentru AF este recomandă cu utilizarea unei înregistrări ECG pe termen scurt pentru cel puțin primele 24 de ore, urmată de monitorizare continuă ECG timp de cel puțin 72 de ore, ori de câte ori este posibil. ¹¹¹³⁻¹¹¹⁶	I	B
La pacienții selectați cu accident vascular cerebral fără FA cunoscută anterior, monitorizare ECG suplimentară folosind monitoare ECG neinvazive pe termen lung sau monitoare cardiace inserabile trebuie luate în considerare, pentru a detecta FA. ¹¹¹²	IIa	B

FA = fibrilație atrială; C2HEST = BCI/BPOC (1 punct fiecare), hipertensiune (1 punct), vârstnici (75 de ani, 2 puncte), insuficiența cardiacă sistolică (2 puncte) boală tiroidiană (hipertiroidism, 1 punct) (scor); ECG = electrocardiogramă; AS= atriu stâng, AIT = accident ischemic tranzitor;

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

^c nu toți pacienții cu AVC pot beneficia de monitorizare prelungită ECG, cei considerați la risc de a dezvolta FA (ex. Vârstnicii, cu factori de risc cardiovasculari sau comorbidități, indicii de remodelare AS, un scor C2HEST înalt etc.), sau cei cu AVC criptogenic sau caracteristicile AVC sugestive pentru un AVC embolic ar trebui programați pentru monitorizare prelungită ECG.

care timpul de la ultima administrare de NOAC este >48 h, dacă funcția renală este normală).¹⁰⁹⁰

Dacă pacientul este anticoagulat sistemic, ar trebui ca tromboliza să nu se efectueze din cauza riscului de hemoragie și tratamentul endovascular ar trebui luat în considerare. La pacienții care iau dabigatran, tromboliza sistemică poate fi efectuată după antagonizarea acțiunii dabigatranului de către idarucizumab.¹⁰⁹¹

Prevenția secundară a accidentului vascular cerebral / emboliei sistemice la pacienți care au suferit un AVC sau AIT acut cauzat de FA include prevenția precoce a accidentului vascular cerebral ischemic recurent în cele 2 săptămâni după evenimentul acut și ulterior prevenirea pe termen lung.

În timp ce mărimea infarctului / severitatea accidentului vascular cerebral sunt utilizate clinic pentru a ghida inițierea ACO, utilitatea unei astfel de abordări în estimarea beneficiului net al tratamentului precoce poate fi limitat. Date robuste referitoare la momentul optim pentru (re)inițierea ACO după un accident vascular cerebral acut lipsesc. Din punct de vedere cardiologic, ACO ar trebui să fie (re)inițiat cât mai curând posibil în funcție de perspectiva neurologică (în majoritatea cazurilor în primele 2 săptămâni). O abordare multidisciplinară cu implicarea specialiștilor în AVC, cardiologilor și pacienților este considerată adecvată.

La pacienții cu FA care au suferit un accident vascular cerebral ischemic acut în ciuda administrării ACO optimizarea terapiei ACO este un element cheie – în cazul tratamentului cu AVK, optimizați TTR (ideal >70%) sau schimbați cu NOAC; dacă se administrează NOAC, asigurați o dozare adecvată și o bună aderență la tratament. Subdozarea inadecvată a NOAC utilizând doze mai mici sau doze mai reduse de NOAC au fost asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral / embolie sistemică, spitalizare și deces fără o reducere semnificativă a sângerărilor majore.¹¹⁰⁷

11.4.2 Accident vascular cerebral criptogen / accident vascular cerebral embolic cu sursă nedeterminată.

Dovezi disponibile în prezent, inclusiv două RCT finalizate recent^{1108,1109} nu acceptă utilizarea ACO de rutină la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic acut de etiologie incertă (accident vascular cerebral criptogen) sau accident vascular cerebral embolic acut de sursă nedeterminată în cazul pacienților fără FA documentată. (Casetă suplimentară 4).

De remarcat că, analiza subgrupurilor celor două RCT-uri a sugerat că anumite subgrupuri (adică vârsta ≥75 ani, funcție renală afectată,¹¹⁰⁹ sau AS mărit¹¹¹⁰) ar putea beneficia de ACO, dar sunt necesare mai multe date pentru a informa utilizarea optimă a NOAC în rândul pacienților cu accident vascular cerebral criptogen. Două studii în curs de desfășurare vor studia utilizarea apixabanului în acest scenariu [ATTICUS (Apixaban pentru tratamentul accidentului vascular cerebral embolic cu sursă nedeterminată)] IIII și ARCADIA [(Cardiopatie atrială și Medicamente antitrombotice în prevenția după accident vascular cerebral criptogen) (NCT03192215)]. Eforturile de îmbunătățire a detectării FA sunt necesare la astfel de pacienți (vezi și secțiunea 8). Scorurile de risc clinic, de ex. scorul C2HEST [BCI / BPOC (1 punct fiecare), hipertensiune (1 punct), vârstnici (≥75 ani, 2 puncte), insuficiență cardiacă sistolică (2 puncte) și boală tiroidiană (hipertiroidism, 1 punct)] au fost propuse pentru identificarea pacienților cu „risc crescut” pentru diagnosticarea FA¹¹¹² și pentru facilitarea monitorizării prelungite.

11.4.3 Pacienții după accident vascular cerebral fără fibrilație atrială cunoscută

Detectarea FA necunoscută anterior după accident vascular cerebral are implicații importante pentru prevenirea secundară. Mai multe RCT-uri au stabilit eficiența monitorizării ECG pentru detectarea FA

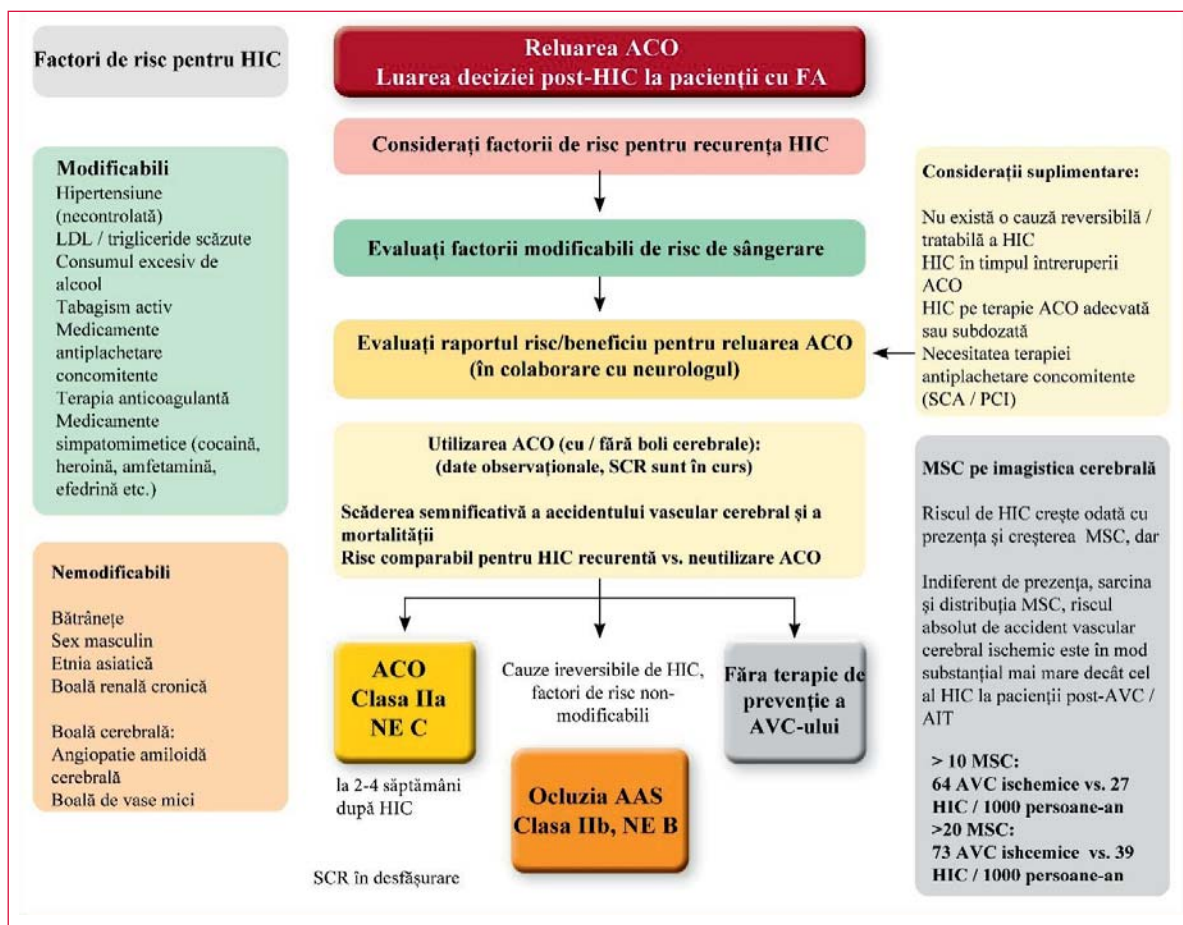


Figura 21 (Re)Inițierea terapiei anticoagulante post-sângerare craniană. O analiză cumulată a datelor individuale ale pacienților din studiile de cohortă (n = 20 322 pacienți; 38 cohorte; > 35 225 pacienți-ani) a arătat că, deși microsângerările cerebrale pot informa cu privire la riscul de HIC la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic recent /AIT tratați cu terapie antitrombotică, riscul absolut de accident vascular cerebral ischemic este substanțial mai mare decât cel al HIC, indiferent de prezența, sarcina sau localizarea microsângerărilor cerebrale.^{505,1123} AVC-IS = accident vascular cerebral ischemic; SCA=sindrom coronarian acut; MSC = microsângerări cerebrale; HIC = hemoragie intracraniană; AAS = apendicele atrial stâng; LDL = lipoproteină cu densitate mică; LoE = nivelul dovezilor; NOAC = anticoagulant oral antagonist non-vitamina K; ACO=anticoagulant oral; PCI = intervenție coronariană percutanată; RCT = studiu controlat randomizat; AIT = atac ischemic tranzitor.

post-accident vascular cerebral, cu nevoia de a urmări de la 8 la 14 pacienți.^{1117,1118}

Cu o atenție mai deosebită și folosind o monitorizare mai sofisticată se poate îmbunătăți în general detectarea FA. Într-o meta-analiză¹¹¹⁸ din 50 de studii post-AVC, proporția pacienților AVC cu FA a fost de 7,7% în camera de urgență folosind ECG-ul de la internare; 5,1% pe secții folosind ECG-uri seriate, monitorizare ECG / telemetrie cardiacă și monitorizare Holter în spital; 10,7% la primul consult în ambulator folosind monitorizare Holter; și, după externare, 16,9% folosind telemetrie ambulatorie cardiacă mobilă și monitor cardiac extern sau implantabil. Detectarea FA post-AVC per total după toate fazele monitorizării cardiace a ajuns la 23,7%.¹¹¹⁸

La pacienții cu AVC ischemic / AIT, se recomandă monitorizarea FA prin înregistrarea ECG pe termen scurt, urmată de monitorizare ECG continuă timp de cel puțin 72 de ore, luând în considerare, de asemenea, o monitorizare ECG abordată pe mai multe niveluri¹¹¹³ și inserarea unui monitor intracardiac în caz de AVC criptogen.^{1114,1119} Monitorizarea ECG post-AVC este probabil rentabilă^{1120,1121}; cu toate acestea, RCT-urile nu au fost autorizate pentru a evalua efectul monitorizării ECG prelungite și ulterior pentru evaluarea beneficiilor ACO în accidentul vascular cerebral sau pentru mortalitate la pacienții cu FA diagnosticată.

Recomandări pentru prevenția secundară AVC la pacienții cu FA după AVC ischemic acut

Recomandări pentru prevenția secundară AVC la pacienții cu FA după AVC ischemic acut	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții cu risc înalt de AVC ischemic /AIT, prevenția secundară pe termen lung a AVC-ului folosind ACO este recomandată dacă nu există o contraindicație strictă pentru folosirea ACO, cu o preferință pentru NOAC în loc de AVK la pacienții eligibili pentru NOAC. ¹¹²⁵⁻¹¹³⁰	I	A
La pacienții cu FA care se prezintă cu un AVC ischemic acut, anticoagularea foarte precoce (48 ore) folosind HNF, HGMM sau AVK, nu este recomandată. ¹⁰⁹⁵	III	B
Recomandări pentru prevenția AVC-ului la pacienții cu FA după hemoragie intracraniană		
La pacienții cu FA la risc înalt pentru AVC ischemic (re)inițierea ACO, cu preferință pentru NOAC în loc de AVK la pacienții eligibili pentru NOAC, ar trebui considerată consultația ulterioară a neurologului/specialist AVC	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> • O traumă în legătură cu HIC • HIC spontană acută (care include hemoragie subdurală, subarahnoidă sau intracerebrală) după atenta evaluare a riscurilor și beneficiilor. 		

FA = fibrilație atrială; HIC = hemoragie intracraniană; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; NOAC = anticoagulante orale non-antagoniste de vitamina K; ACO = anticoagulant oral; AIT = accident ischemic tranzitor; HNF = heparină nefracționată; AVK = antagonist de vitamin K.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

^c Un beneficiu net mai favorabil ar putea fi în caz de HIC profundă sau fără evidență neuroimagică de angiopatie amiloidă cerebrală sau microhemoragii.

11.4.4 Managementul pacienților cu fibrilație atrială post hemoragie intracraniană

Deoarece HIC este cea mai temută, adesea letală, complicație a anticoagularii și terapiei antiplachetare, există o reticență considerabilă de a (re)inițierea ACO la pacienții cu FA care au supraviețuit unei HIC, în ciuda estimărilor ridicate a riscului de accident vascular cerebral ischemic cauzat de FA. Pacienții cu antecedente recente de HIC au fost excluși din RCT-ul de prevenire a accidentului vascular cerebral în cadrul FA, dar datele observaționale disponibile sugerează ca mulți pacienți cu FA ar beneficia de (re)instituirea ACO, în funcție de cauză (cauzele) HIC și constatările din cadrul CT-ului și RMN-ului cerebral (Casetă suplimentară 5).

Decizia terapeutică de a (re)începe ACO la pacienții cu FA după un HIC necesită contribuția unei echipe multidisciplinare, de la cardiologi, specialiști în accident vascular cerebral, neurochirurghi, pacienți cât și și familia / îngrijitorii acestora. După o HIC acută spontană (care include hemoragie epidurală, subdurală, subarahnoidiană sau hemoragie intracerebrală), ACO poate fi luat în considerare după o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor, iar imagistica cerebrală poate ajuta. Riscul de HIC recurentă poate fi crescut în prezența unui factori de risc specifici, descriși în Figura 21. De remarcat, riscul de HIC cauzată de ACO este crescută mai ales la pacienții asiatici.¹¹²²

În comparație cu AVK, utilizarea NOAC la pacienții fără HIC anterioare este asociată cu un risc de apro-

ximativ 50% mai mic de HIC⁴²³, în timp ce dimensiunea și consecințele HIC cauzate de ACO sunt similare atât în cazul administrării de NOAC sau de AVK¹¹²⁴. Prin urmare, NOAC-urile ar trebui să fie preferate la supraviețuitorii HIC cu FA eligibili, deși nu există RCT care să dovedească acest lucru. Momentul optim al anticoagularii după HIC este necunoscut, dar trebuie temporizată dincolo de faza acută, probabil pentru cel puțin 4 săptămâni; la pacienții cu FA cu risc foarte mare de HIC recurentă, ocluzia AAS ar putea fi considerată. RCT-urile în curs de desfășurare referitoare la administrarea de NOAC și ocluzia AAS pot influența abordarea terapeutică în viitor.

11.5 Hemoragie activă în cadrul pacienților sub terapie anticoagulantă: managementul acesteia și medicamentele cu potențial reversibil

Managementul pacienților cu sângerare activă în timpul tratamentului cu ACO este descris în Figura 22. Evaluarea generală ar trebui să includă detectarea locului sângerării, evaluarea severității sângerării și momentul în care a fost administrată ultima doză de ACO. Medicamentele antitrombotice concomitente și alți factori care influențează riscul de sângerare (abuz de alcool, funcție renală) ar trebui explorați. Testele de laborator, cum ar fi INR, sunt utile în caz de terapie cu AVK. Teste de coagulare mai specifice pentru NOAC includ timpul de trombină, timpul de coagulare a ecarinei, sau testul de ecarină cromogenă pentru

dabigatran și test anti-factor cromogen Xa pentru rivaroxaban, apixaban și edoxaban.¹¹³¹ Cu toate acestea, aceste teste sau măsurarea nivelurilor plasmatice de NOAC nu sunt întotdeauna disponibile în practică și sunt adesea inutile pentru gestionarea sângerărilor.¹¹³² O prezentare generală a medicamentelor de inversare pentru NOAC este prezentată în Tabelul suplimentar 13 și Figura suplimentară 6.

În special, momentul ultimei ingestii de medicament, combinat cu evaluarea funcției renale, hemoglobina, hematocritul și numărul de trombocite permit luarea deciziilor clinice adecvate în majoritatea cazurilor.

Evenimentele minore de sângerare trebuie tratate cu măsuri de susținere precum compresie mecanică sau intervenții chirurgicale minore pentru a realiza hemostaza. Oprirea AVK-urilor nu este asociată cu o reducere promptă a efectului anticoagulant, în timp ce NOAC au un timp de înjumătățire plasmatică scurt și hemostaza poate fi așteptată în decurs de 12-24 de ore după o doză omisă.

Tratamentul evenimentelor de sângerare moderată poate necesita transfuzii de sânge și administrarea de fluide. Dacă ultimul aport de NOAC a fost cu 2-4 ore înainte de sângerare, administrarea de cărbune activ și /sau spălarea gastrică va reduce expunerea suplimentară. Diagnosticul specific și intervențiile de tratament pentru identificarea și gestionarea cauzei sângerării (de exemplu, gastroscopie) trebuie efectuate cu promptitudine. Dializa este eficientă în reducerea concentrației de dabigatran și a fost asociată cu reducerea duratei și/sau a severității sângerărilor asociate.¹¹³³

Sângerările severe sau care pun viața în pericol necesită antagonizarea imediată a efectului antitrombotic al ACO. În cazul AVK, administrarea de plasmă proaspătă congelată restabilește coagularea mai rapid decât vitamina K, dar concentratele complexului de protrombină realizează o coagulare a sângelui chiar mai rapidă¹¹³⁴ și sunt terapia de primă linie pentru an-

tagonizarea efectelor AVK¹¹³⁵. Medicamente specifice de antagnoizare care sunt disponibile pentru NOAC: idarucizumab (pentru dabigatran) și andexanet alfa (pentru inhibitorii factorului Xa) care opresc în mod eficient acțiunea anticoagulantă a NOAC și restabilesc hemostaza fiziologică.^{1136,1137} Cu toate acestea, utilizarea lor este adesea asociată cu cea de nereluare a terapiei ACO ulterioară și cu rate crescute a evenimentelor trombotice. Aceste medicamente pot fi administrate în mod eficient în caz de sângerări amenințătoare de viață sau intervenții chirurgicale urgente, dar utilizarea lor este rareori necesară în practica clinică zilnică. Ciraparantag este un medicament sintetic care leagă și antagonizează inhibitorii direcți ai factorului Xa, dabigatranul și heparina. Utilizarea concentratului complexului de protrombină cu patru factori poate fi considerat ca un tratament alternativ pentru inversarea efectului anticoagulant al rivaroxabanului, apixabanului și edoxabanului, deși dovezile științifice sunt foarte limitate în acest context și probate frecvent pe voluntari sănătoși.¹¹³⁸⁻¹¹⁴⁰

11.6 Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă

Atât FA cât și IC facilitează apariția și agravează prognosticul în mod reciproc și adesea coexistă (vezi și secțiunile 4.2 și 5.3); IC este de asemenea, un factor de risc trombo-embolic în FA. Eficacitatea și profilul de siguranță al NOAC-urilor nu par să difere la pacienții cu FA cu sau fără IC.^{1141,1142}

Tratamentul pacienților cu FA și IC este adesea provocator (secțiunea 10.2.) Ținta optimă a frecvenței cardiace la pacienții cu FA și IC rămâne neclară, dar se recomandă de obicei o frecvență <100-110 bpm.¹¹⁴³⁻

¹¹⁴⁵ Strategiile farmacologice de control al frecvenței cardiace sunt diferite pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție conservată (ICFEP) și ICFER. Beta-blocantele, diltiazemul, verapamilul și digoxina sunt toate opțiuni viabile în ICFEP, în timp ce beta-blocantele și digoxina pot fi utilizate la cei cu ICFER. Amiodarona poate fi luată în considerare pen-

Recomandări pentru managementul sângerărilor active sub ACO

Recomandări	Class ^a	Level ^b
La pacienții cu FA cu sângerare activă severă este recomandat să: <ul style="list-style-type: none"> Se intrerupă ACO până când cauza sângerării este identificată și sângerarea activă este rezolvată; și Se efectueze prompt diagnosticul cauzei și intervențiile terapeutice specifice sângerării 	I	C
Concentratul complexului de protrombină cu 4 factori ar trebui să fie considerat la pacienții cu FA cărora se administrează AVK, care dezvoltă o complicație hemoragică severă.	IIa	C

FA = fibrilație atrială; ACO = anticoagulant oral; AVK= antagonist de vitamină K.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

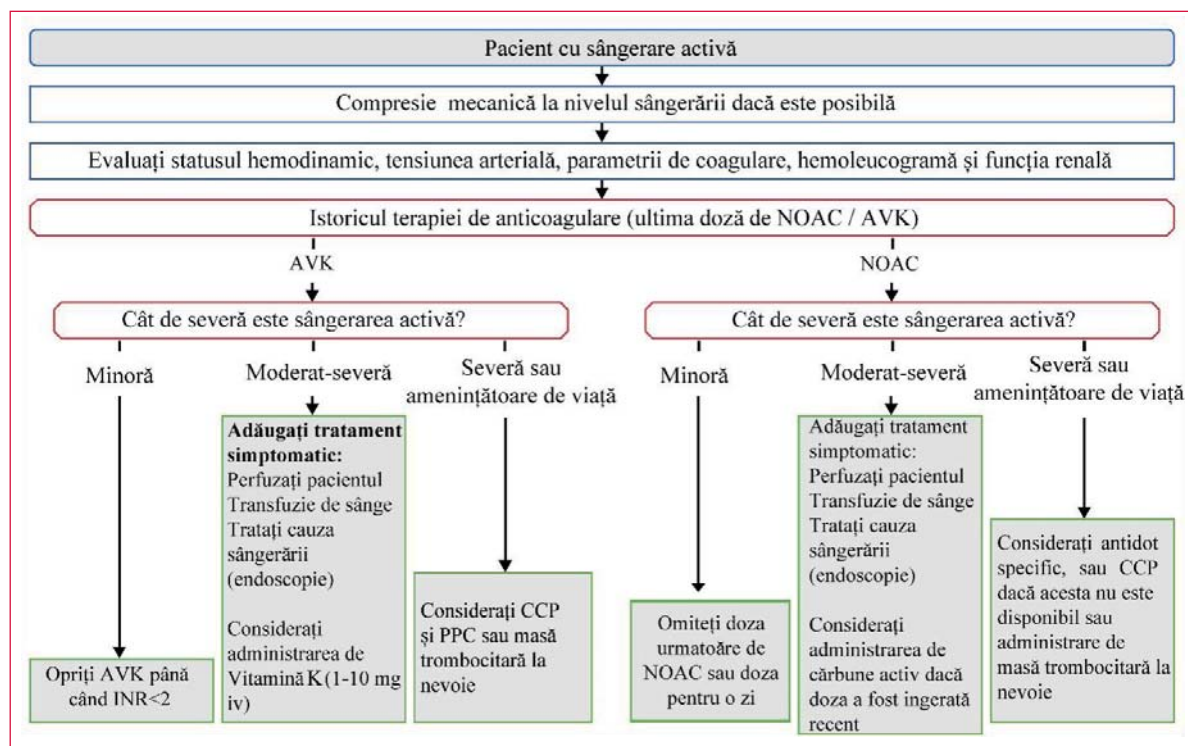


Figura 22 Managementul sângerării active la pacienții în tratament cu anticoagulante. (instituțiile ar trebui să aibă o procedură convenită).¹⁴³ PPC = plasă proaspătă congelată; INR = raport internațional normalizat; i.v. = intravenos; NOAC = anticoagulant oral antagonist non-vitamina K; ACO = terapie anticoagulantă orală; CCP = concentrate de complex de protrombină; AVK = antagonist al vitaminei K.

tru controlul frecvenței în ambele forme de IC, dar numai în contextul acut. Ablația nodului atrioventricular și ulterior montarea de stimulator cardiac pot controla frecvența ventriculară când terapia medicamentoasă eșuează (secțiunea 10.2.1). Cu toate acestea, într-un studiu observațional, strategia de control al ritmului a arătat o mortalitate la un an de toate cauzele mai mică în comparație cu o strategie de control al frecvenței în cazul pacienților vârstnici (≥ 65 ani) cu ICFEP.¹¹⁴⁶

Instabilitatea hemodinamică sau agravarea IC pot necesita intervenție de urgență sau cardioversie electrică imediată a FA, în timp ce cardioversia farmacologică folosind amiodaronă iv. poate fi încercată dacă o cardioversie temporizată este în concordanță cu situația clinică (secțiunea 10.2.2.2). S-a demonstrat că ablația transcater a FA îmbunătățește simptomele, capacitatea de efort, calitatea vieții și FEVS la pacienții cu FA și IC,⁶⁶¹ întrucât recentul RCT CASTLE-AF a arătat o scădere după ablația FA transcater la pacienții cu ICFER a mortalității de toate cauzele și de spitalizare datorate agravării IC⁶⁵⁷ (secțiunea 10.2.2.3).

Toți pacienții cu IC și FA ar trebui să primească terapie conform ghidului.¹¹⁴⁵ Beneficii terapiei cu beta-blocante în reducerea mortalității la pacienții cu FA cu

ICFER a fost pusă la îndoială de unele metaanalize,⁴⁹¹ deși aceasta nu este o constatare universală, în special cu unele studii din lumea reală care susțin un prognostic îmbunătățit.^{1147,1148}

11.7 Fibrilația atrială la pacienții cu boală cardiacă valvulară

Boala cardiacă valvulară este asociată în mod independent cu FA¹¹⁴⁹ și mai mult de o treime dintre pacienții cu FA au o formă de boală cardiacă valvulară.⁵¹² Dintre pacienții cu boală cardiacă valvulară severă, inclusiv cei supuși intervenției chirurgicale și intervenție transcater asupra valvei aortice sau mitrale, FA este asociată cu rezultate clinice mai puțin favorabile.^{1156,1157} Comparativ cu pacienți cu FA fără boală cardiacă valvulară, riscul trombo-embolic și de accident vascular cerebral este crescut la pacienții cu FA cu boală cardiacă valvulară, în afara cazurilor de stenoza mitrală și proteze cardiace mecanice, în principal datorită vârstei înaintate și comorbidităților mai frecvente.^{1156,1157} În timp ce pacienții cu stenoza mitrală moderat-severă și valve cardiace protetice mecanice necesită anticoagulare cu AVK-uri,¹¹⁵⁸ nu există dovezi că prezența altor boală cardiacă valvulară, inclusiv stenoza / regurgitarea aortică, insuficiența mitrală, bioprotezele

sau o valvă reparată, ar trebui să modifice alegerea de ACO.^{1156,1159} Într-o meta-analiză a celor patru RCT-uri pivot comparând NOAC cu AVK, efectele NOAC vs. AVK în termeni de accident vascular cerebral / embolie sistemică și risc de sângerare la pacienții cu boală cardiacă valvulară, în afara cazurilor de stenoza mitrală și valve cardiace protetice mecanice, au fost în concordanță cu cele din RCT-urile principale.¹¹⁶⁰ Într-un studiu observațional, NOAC-urile au fost asociate cu rezultate mai bune, cu rate reduse de accident vascular cerebral ischemic și sângerări majore comparativ cu warfarina la pacienții cu FA cu stenoză mitrală.¹¹⁶¹

Recent, o clasificare funcțională a boală cardiacă valvulară în raport cu utilizarea ACO a fost introdusă, clasificând pacienții cu sau stenoza mitrală moderat-severa sau reumatică ca tip I și toate celelalte boală cardiacă valvulară ca tip 2.^{148,1157,1162} Există lacune în dovezile privind utilizarea NOAC în FA la pacienți cu boală mitrală reumatică valvulară și în timpul primelor 3 luni după implantarea chirurgicală sau transcater a unei bioproteze, iar date observaționale cu privire la utilizarea NOAC-urilor după implantarea transcater a valvei aortice este conflictuală.¹¹⁶³ Un RCT la pacienți non-FA care compară rivaroxaban 10 mg zilnic cu aspirină după implantarea transcater a valvei aortice a fost oprit devreme din cauza creșterii riscului de deces sau complicațiilor trombo-embolice și sângerărilor în grupul care a primit rivaroxaban.¹¹⁶⁴

11.8 Fibrilația atrială și boală cronică de rinichi

Independent de FA, BCR este o afecțiune protrombotică și prohemoragică (Figura suplimentară 7),^{1166,1167,1168} iar FA poate accelera progresia BCR. Coexistând la 15-20% dintre pacienții cu BCR,¹¹⁶⁹ FA este asociată cu creșterea mortalității,¹¹⁷⁰ în timp ce BCR poate fi prezentă la 40-50% dintre pacienții cu FA.¹¹⁷¹ La pacienții cu FA, funcția renală se poate deteriora în timp,¹¹⁷² iar scăderea CrCl este un predictor independent mai bun pentru accident vascular cerebral ischemic / embolia sistemică și pentru sângerare decât insuficiența renală în sine.¹¹⁷² În RCT ale ACO pentru prevenirea accidentului vascular cerebral în FA, funcția renală a fost

de obicei estimată folosind Formula Cockcroft Gault pentru CrCl și o limită/ cutt off a CrCl de <50 mL / min a fost folosită pentru a adapta doza de NOAC.

La pacienții cu BCR ușoară până la moderată (CrCl 30-49 ml / min), siguranța și eficacitatea NOAC-urilor față de warfarină au fost în concordanță cu pacienți fără BCR în studiile NOAC de referință¹¹⁷³⁻¹¹⁷⁶, astfel aceleași considerații pentru evaluarea riscului de accident vascular cerebral și alegerea ACO urilor se pot aplica.

La pacienții cu CrCl 15-29 ml/min, datele derivate din RCT privind efectul AVK sau al NOAC-urilor lipsesc. Acești pacienți au fost în esență excluși din principalele RCT-uri. Dovezi pentru beneficiile ACO la pacienții cu boală renală în stadiul final cu CrCl ≤15 ml /min sau dializați sunt limitate și într-o oarecare măsură controversate. Nu există RCT, în timp ce datele observaționale pun sub semnul întrebării beneficiul ACO la această populație de pacienți. Date din studiile observaționale sugerează o posibilă reducere a riscului de sângerare la pacienții în stadiu final al boli renale care iau un NOAC comparativ cu AVK,^{435,1177} dar nu există dovezi solide pentru o reducere evenimentelor embolice nici cu NOAC sau AVK, după cum s-a arătat recent într-un review sistematic.¹¹⁷⁸ De notat că NOAC-urile nu au fost aprobate în Europa pentru pacienți cu CrCl ≤15 ml / min sau dializați.

În prezent, mai multe RCT evaluează utilizarea ACO și compară NOAC cu AVK la pacienții cu boală renală în stadiu final (NCT02933697, NCT03987711). Studiul RENAL-AF, care investighează apixaban vs. warfarină la pacienții cu FA aflați în hemodializă, a fost întrerupt precoce cu date neconcludente privind accidentele vasculare relative și ratele de sângerare.¹¹⁷⁹

Nu există date RCT privind utilizarea ACO la pacienții cu FA după transplantul de rinichi. Administrarea și dozarea NOAC trebuie să fie ghidate de rata estimată de filtrare glomerulară a rinichiului transplantat și luând în considerare interacțiunile potențiale cu medicația concomitentă.

Trebuie acordată o atenție deosebită dozării NOAC la pacienți cu BCR (Tabel suplimentar 9).

Recomandări pentru pacienții cu boală cardiacă valvulară și FA

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
NOAC-urile sunt contraindicate la pacienții cu valve protetice mecanice. ¹¹⁶⁵	III	B
Utilizarea NOAC-urilor nu este recomandată la pacienții cu FA și stenoză mitrală moderat-severă.	III	C

AF = fibrilație atrială; NOAC = anticoagulante orale non-antagoniste de vitamina K.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

11.9 Fibrilația atrială și boala arterială periferică

Pacienții cu FA au adesea boli vasculare aterosclerotice. Cu includerea indicelui asimptomatic gleznă-braț <0,90 în definiția bolii arteriale periferice (BAP), prevalența bolilor vasculare a crescut semnificativ.¹¹⁸⁰ Într-un review sistematic și meta-analiză, prezența BAP a fost asociată semnificativ cu un risc de 1,3 până la 2,5 ori mai crescut de accident vascular cerebral.³⁴⁷ O placă aortică complexă în aorta descendentă, așa cum a fost identificată pe ETE, este, de asemenea, un factor de risc semnificativ de accident vascular cerebral vascular (secțiunea 10.1.1).

La pacienții cu BAP asimptomatică, riscul de evenimente cardiovasculare crește progresiv odată cu creșterea încărcăturii bolii vasculare.⁴⁷⁰ Prin urmare, pacienții cu BAP ar trebui să fie supuși unui screening cu fiecare ocazie, pentru FA. Pacienților cu FA și BAP ar trebui recomandat ACO, cu excepția cazului în care este contraindicat. Cei cu boală vasculară stabilă (definit în mod arbitrar ca nici un eveniment vascular nou în ultimele 12 luni) trebuie tratați numai cu ACO (secțiunea 11.3), din moment ce utilizarea concomitentă a terapiei antiplachetare nu a demonstrat reducerea accidentului vascular cerebral sau alte evenimente cardiovasculare, dar pot crește riscul de sângerări grave, inclusiv HIC.

Principiile controlului frecvenței și ritmului prezentate în secțiunea 10.2 se aplică și pentru pacienții cu FA cu BAP. O categorie specială include capacitatea de efort posibil limitată la acești pacienți, din cauza claudicației intermitente. Blocanții beta pot exacerba simptomele BAP la unii pacienți, la care blocantele de canale de calciu non-dihidropiridinice pot fi mai adecvate pentru controlul frecvenței.

11.10 Fibrilația atrială și tulburările endocrine

Tulburări electrolitice și nivelurile modificate de glucoză și / sau hormoni în afecțiunile endocrine, cum ar fi tulburări tiroidiene, acromegalie, feocromocitom, boli ale cortexului suprarenalian, boli paratiroidiene sau disfuncție pancreatică inclusiv diabetul mellitus pot contribui la dezvoltarea FA. Datele despre gestionarea FA în aceste condiții sunt limitate³. Diabetul este discutat în secțiunea 10.3.2.4. Prevenirea accidentului vascular cerebral trebuie să urmeze aceleași principii ca și la alți pacienți cu FA, cu risc de stratificare utilizând scorul CHA₂DS₂-VASc.^{3,1181} La pacienții cu FA și hipertiroidism, apare adesea conversia spontană a FA odată ce se realizează o stare eutiroidiană.¹¹⁸² Sevrajul amiodaronei este obligatoriu în hipertiroidism. Abl-

ția transcater a FA ar trebui efectuată în condiții electrolitice și metabolice stabile și nu ar trebui să se efectueze în timpul hipertiroidismului activ.

11.11 Fibrilația atrială și tulburările gastrointestinale

În timp ce leziunile gastro-intestinale pot conduce la evenimente hemoragice la pacienți cu FA anticoagulați, unele afecțiuni gastro-intestinale, cum ar fi bolile inflamatorii intestinale, cresc riscul de FA și accident vascular cerebral.¹¹⁸³ Sângerarea gastro-intestinală este o complicație bine cunoscută a ACO. În general, utilizarea NOAC este asociată cu un risc crescut de sângerare gastro-intestinală,^{1184,1185} însă la pacienții tratați cu apixaban sau dabigatran 110 mg riscul este similar cu warfarina.^{419,421} Leziunile sângerânde pot fi identificate în mai mult de 50% din cazurile majore de sângerare gastro-intestinală.¹¹⁸ După corectarea sursei de sângerare, ACO ar trebui reinițată, deoarece această strategie a fost asociată cu riscuri scăzute de trombo-embolie și deces.¹¹⁸⁷

Pacienții tratați cu dabigatran pot prezenta dispepsie (aproximativ 11% în studiul RE-LY și 2% au întrerupt medicamentul din cauza simptomelor gastro-intestinale 419). Ingerarea după masă a dabigatranului și / sau adăugarea inhibitorilor de pompă de protoni ameliorează simptomele.¹¹⁸⁸

Managementul pacienților cu FA cu boli hepatice este o provocare, datorită riscului crescut de sângerare (asociat cu scăderea nivelului de sinteză hepatică în afecțiuni hepatice avansate, trombocitopenie și leziuni variceale gastro-intestinale), precum și creșterea riscului ischemic^{1189,1190}). Pacienții cu disfuncție hepatică au fost în general excluși din RCT,¹¹⁹¹ în special cei cu teste de coagulare anormală deoarece acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de sângerare la AVK și posibil mai mic la NOAC. În ciuda deficitului de date, studiile observaționale nu au ridicat îngrijorări cu privire la utilizarea NOAC în bolile hepatice avansate.¹¹⁹²

Într-un studiu recent, pacienții cu FA și fibroză hepatică nu a avut o creștere a sângerării la NOAC comparativ cu AVK-urile.⁴⁷⁰ Alte date liniștitoare pentru NOAC provin dintr-un mare cohortă națională.⁴⁷² Un număr de pacienți pot fi anticoagulați cu NOAC în timp ce prezintă afecțiuni hepatice semnificative nerecunoscute și, în cazul pacienților cirofici, reducerea accidentului vascular ischemic poate depăși riscul hemoragic.⁴⁷¹ NOAC-urile sunt contraindicate la pacienții cu disfuncție hepatică Child-Turcotte-Pugh C și rivaroxabanul nu este recomandat pentru pacienții din categoria Child-Turcotte-Pugh B sau C.¹¹⁹³

11.12 Fibrilația atrială și tulburări hematologice

Anemia este un predictor independent al sângerărilor majore legate de ACO.^{393,402} Într-o cohortă bazată pe populație cu FA, anemia a fost asociată cu sângerări majore și TTR scăzut, în timp ce utilizarea ACO la pacienții cu FA și anemie moderată sau severă a fost asociată cu risc mai mare de sângerare, dar fără reducerea riscului trombo-embolic.¹¹⁹⁴ Trombocitopenia este, de asemenea, asociată cu un risc crescut de sângerare. Înainte și în timpul tratamentului anticoagulant, atât anemia cât și trombocitopenia trebuie investigată și corectată, dacă este posibil. Decizia privind utilizarea ACO la pacienții cu număr de trombocite <100/microL necesită o abordare multidisciplinară, incluzând hematologii, punerea în balanță a riscurilor trombotice și de sângerare și abordarea factorilor de risc hemoragici modificabili. Unele medicamente chimioterapeutice pot crește riscul de FA incidentală (de exemplu, ibrutinib, melfalan, antracicline)¹¹⁹⁵⁻¹¹⁹⁷ sau afectează funcția trombocitelor, crescând astfel riscul de sângerare (de ex. ibrutinib).^{1198,1199}

11.13 Vârstnici și fragili cu fibrilație atrială

Prevalența FA crește progresiv odată cu vârsta 67,¹²⁰⁰⁻¹²⁰⁶ iar vârsta este un factor de risc independent pentru rezultatele nedorite în FA.^{372,1200,1207,1208} Persoanele în vârstă sunt mai puțin susceptibile de a primi ACO¹²⁰⁹⁻¹²¹⁶ în ciuda dovezilor suficiente care susțin utilizarea ACO la această populație. Fragilitatea, comorbiditățile și riscul crescut de cădere¹²¹⁷⁻¹²¹⁹ nu depășesc beneficiile ACO, având în vedere riscurile mici absolute de sângerare la pacienți vârstnici anticoagulați.^{339,390,391,1220-1223} Dovezi din RCT-uri^{441,1224} meta-analize^{423,1225} și registrele mari^{339,433,1209,1226} promovează utilizarea ACO în această grupă de vârstă. Antiplachetarele nu sunt nici mai eficiente și nici mai sigure decât warfarina și pot fi chiar dăunătoare,⁴³³ în timp ce NOAC par să aibă un profil de risc global mai bun comparativ cu warfarina.^{423,433,441,1035,1225,1227-1236}

Prescrierea unei doze reduse de ACO este mai puțin eficientă în prevenirea rezultatelor adverse FA.

Controlul frecvenței este în mod tradițional strategia preferată, dar dovezi informând alegerea între controlul frecvenței și al ritmului la vârstnici este insuficientă.¹²³⁹⁻¹²⁴² Dovezi limitate cu privire la alte tratamente FA susțin utilizarea tuturor opțiunilor de control al frecvenței și ritmului, inclusiv cardioversia, implantarea stimulatorului cardiac și ablația transcateter a FA fără orice discriminare de vârstă. Ablatia transcateter a FA poate fi eficientă și o opțiune sigură la persoanele

în vârstă selectate, cu rate de succes comparabile cu pacienții mai tineri¹²⁴³⁻¹²⁵⁵ și rate acceptabile de complicații.^{1243,1245-1247,1249-1260} Cu toate acestea, vârsta a fost un predictor al complicațiilor în ablația transcateter a FA în unele studii¹²⁶¹⁻¹²⁶³ și studii mai lungi de urmărire au sugerat o creștere legată de vârstă a riscului ajustat multivariabil pentru reparația FA / FLA, deces și evenimente cardiace majore adverse.¹²⁵⁷

11.14 Pacienți cu afectare cognitivă / demență

Dovezi privind prevenirea eficientă a tulburărilor cognitive în FA este derivată în principal din studii observaționale, sugerând că ACO ar putea juca un rol protector la pacienții cu FA cu factori de risc de accident vascular cerebral, nu numai pentru prevenirea accidentului vascular cerebral, ci și pentru prevenirea declinului cognitiv.¹²⁶⁴ Calitatea anticoagulării cu AVK (adică TTR) pare să joace un rol suplimentar: valori scăzute ale TTR și valori INR supratherapeutice au fost asociate cu un risc mai mare de demență.^{1265,1266} Dovezi limitate sugerează că NOAC-urile pot fi superioare AVK pentru prevenirea tulburărilor cognitive în unele studii,^{1267,1268} dar nu toate,¹²⁶⁹ datele recente observaționale indică un efect protector al ACO chiar și la pacienți FA cu risc scăzut care nu au nevoie de ACO pentru prevenirea accidentului vascular cerebral.¹²⁷⁰

Un numărul de RCT-uri cu funcția cognitivă ca obiectiv final sunt în curs de desfășurare și va oferi mai multe informații despre rolul anticoagulării (NOACs și AVKs) pentru prevenirea afectării cognitive în FA.⁸⁶

Dimpotrivă, afectarea cognitivă poate influența aderența la tratament,^{1271,1272} afectând astfel rezultatele la pacienții cu FA. După ablația transcateter a FA, leziunile cerebrale silențioase sunt detectate prin RMN, dar acest lucru nu a condus la deficiența cognitivă în studiul AXAFA AFNET 5, deși insuficient.⁸⁸⁰

11.15 Fibrilația atrială și boala cardiacă congenitală

Supraviețuirea pacienților cu boli cardiace congenitale a crescut peste timp, dar date solide lipsesc și dovezile despre gestionarea FA sunt derivate în principal din studii observaționale și / sau extrapolate din studii clinice mari. La pacienții cu FA (sau FLA sau tahicardie reintrantă intra-atrială) și boli congenitale ale inimii, tratamentul ACO este recomandat pentru toți pacienții cu corecții intracardiace, boli cardiace congenitale cianotice, procedura Fontan sau ventricul drept sistemic.¹²⁷³

Pacienți cu FA și alte boli congenitale ale inimii ar trebui să urmeze stratificarea generală a riscului

pentru utilizare ACO în FA. În special, NOAC-urile sunt contraindicate în pacienți cu valve cardiace mecanice,¹¹⁶⁵ însă par a fi sigure la cei cu valve biologice^{1274,1275}. Medicamentele de control al frecvenței, cum ar fi beta-blocantele, verapamilul, diltiazemul și digitala pot fi utilizate cu precauție din cauza riscului de bradicardie și hipotensiune. Strategiile de control al ritmului (adică amiodaronă) pot fi eficiente. La pacienții cu Fontan, blocantele canalelor de sodiu suprimă jumătate din aritmiile atriale, dar este necesară precauție pentru proaritmie (efect aritmogen). Când este planificată cardioversia, atât 3 săptămâni de anticoagulare cât și ETE pot fi luate în considerare întrucât trombiile sunt frecvenți la pacienții cu boli cardiace congenitale și tahiaritmii atriale.^{1276,1277}

La pacienții cu defect de sept atrial, poate fi luată în considerare închiderea defectului înainte de al patrulea deceniu de viață pentru a scădea riscul de FA sau FLA.¹²⁷⁸ Pacienți cu accident vascular cerebral care au beneficiat de închiderea foramenului oval patent pot avea un risc crescut de FA¹²⁷⁹, dar la pacienții cu foramen ovale patent și FA închiderea nu este recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și utilizarea ACO ar trebui să fie decisă folosind riscul convenționalul de evaluare AVC. La pacienții cu antecedente de FA, intervenția chirurgicală pentru FA sau ablația transcater a FA trebuie luate în considerare la momentul închiderii defectului septal.^{1280,1281} Ablația transcater a aritmiilor atriale tardive post închiderea chirurgicală a defectului septal atrial poate fi eficientă.¹²⁸³

11.16 Fibrilația atrială în cardiomiopatii ereditare și sindroame aritmice primare

O incidență și o prevalență mai mare a FA au fost descrise la pacienții cu cardiomiopatii ereditare și cu sindroame aritmice primare.¹²⁸⁴⁻¹³¹⁸ Uneori FA la prezentare sau ca singura caracteristică clinică evidentă,¹³¹⁹⁻¹³²³ este adesea asociată cu evenimente clinice adverse,^{292,1299,1301,1307,1308,1310,1324-1329} și are implicații importante:

Utilizarea AA poate fi dificilă. În sindromul QT lung congenital, multe medicamente sunt contraindicate datorită riscului crescut de prelungire a intervalului QT și torsada vârfulilor (<http://www.crediblemeds.org/>); în sindromul Brugada, medicamentele de clasa I sunt contraindicate (<http://www.brugadadrugs.org/>). Datorită efectelor adverse pe termen lung, utilizarea cronică a amiodaronei este problematică la acești indivizi, de obicei tineri.

La pacienții cu cardiodefibrilator implantabil, FA este o cauză comună a șocurilor inadecvate.^{1307,1311,1330-1333} Programarea unei singure zone de fibrilație ventriculară foarte rapidă ≥ 210 -220 bpm cu timp de detecție lung este sigură,^{1295,1296,1334} și este recomandată la pacienții fără tahicardie ventriculară lentă monomorfă documentată. Implantarea unui sonde de stimulare atrială poate fi luată în considerare în caz de bradicardie semnificativă sub tratament betablocant.

Tabelul suplimentar 14 rezumă principalele caracteristici clinice ale FA la pacienții cu boli cardiace ereditare.

Pacienții cu sindrom Wolff-Parkinson-White și FA sunt expuși riscului unei frecvențe ventriculare rapide

Recomandări pentru managementul FA la pacienții cu boală cardiacă congenitală

Recomandări	Clasă	Nivelb
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagularea orală ar trebui considerată la toți pacienții adulți cu reparație intracardiacă, cianoză, procedură Fontan, sau VD sistemic și cu istoric de FA, FLA, tahicardie intraatrială reintrantă.¹²⁷³ • La pacienții cu FA și alte boli cardiace congenitale, anticoagularea ar trebui considerată în prezența unuia sau mai multor factori de risc pentru AVC.¹²⁷³ 	IIa	C
<p>Chirurgia pentru FA ar trebui considerată la pacienții:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Care au nevoie de închiderea chirurgicală a defectului septal atrial și care au istoric de aritmie atrială simptomatică (ablația atrială ar trebui considerată la momentul închiderii chirurgicale).¹²⁸⁰⁻¹²⁸² • Operația Cox maze ar trebui considerată la pacienții cu FA simptomatică și indicație pentru repararea defectelor congenitale cardiace. Operația ar trebui făcută în centrele cu experiență.¹²⁸⁰⁻¹²⁸² 	IIa	C
Ablația FA prin cateter a aritmiilor atriale în asociere cu defectele congenitale cardiace ar putea fi considerată dacă este efectuată în centrele cu experiență. ¹²⁸³	IIIb	C
La pacienții cu boală cardiacă congenitală, ETE poate fi considerată împreună cu o terapie de anticoagulare de 3 săptămâni înainte de conversie. ^{1292,1293}	IIIb	C

FA = fibrilație atrială; FLA = flutter atrial; ETE = ecocardiografie transesofagiană.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

rezultată din conducerea rapidă a activității electrice atriale către ventriculi prin calea accesorie și sunt la risc crescut de fibrilație ventriculară și moarte subită.^{1335,1336}

Cardioversia electrică ar trebui să fie disponibilă ușor pentru pacienți instabili hemodinamic cu FA cu pre-excitație și medicamente care modulează nodul atrioventricular (de exemplu, verapamil, beta-blocante, digoxină) ar trebui evitate.^{1337,1338} Cardioversia farmacologică poate fi încercată folosind ibutilide,¹³³⁹ în timp ce clasa Ic AA (procainamidă, propafenonă, flecainidă) trebuie utilizat cu precauție din cauza efectului asupra nodului atrioventricular.¹³⁴⁰⁻¹³⁴³ Amiodarona poate să nu fie sigură în FA cu pre-excitație, deoarece poate crește conducerea pe calea accesorie.

II.17 Fibrilația atrială în timpul sarcinii

FA este una dintre cele mai frecvente aritmii în timpul sarcinii,¹³⁴⁴ în special la femeile cu boli cardiace congenitale^{1345,1346} și la gravidele mai în vârstă,^{1344,1347,1348} și este asociat cu un risc crescut de deces.¹³⁴⁴ Conducerea atrioventriculară rapidă poate avea consecințe hemodinamice grave pentru mamă și făt.

Sarcina este asociată cu o stare de hipercoagulabilitate și risc trombo-embolic crescut. Având în vedere lipsa datelor specifice, aceleași reguli pentru evaluarea

riscului de accident vascular cerebral ar trebui să se utilizeze ca și în cazul femeii non-gravide.¹³⁴⁹ Recomandări practice detaliate ale regimurilor de anticoagulare pe cale orală și parenterală în funcție de trimestrul de sarcină, cum ar fi utilizarea AVK în doze mici și mari în al doilea și al treilea trimestru, trecerea de la heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) la heparină nefractionată (HNF) și controlul efectului terapeutic sunt detaliate în ghidurile recente ESC Pregnancy.¹³⁴⁹ Este necesară anticoagulare imediată în stenoza mitrală clinic semnificativă folosind HGMM la doze terapeutice în primul și ultimele trimestre, și AVK cu țintele INR obișnuite sau HGMM pentru al doilea trimestru. Utilizarea NOAC este interzisă în timpul sarcinii. Nașterea pe cale naturală trebuie recomandată pentru majoritatea femeilor, dar este contraindicată în timp ce mama se află pe AVK din cauza riscului de sangerare fetala intracraniană.¹³⁴⁹

Beta-blocantele intravenoase sunt recomandate pentru controlul frecvenței acute. Blocantele selective beta-1 (de exemplu, metoprolol și bisoprolol) sunt în general sigure și sunt recomandate ca primă alegere.¹³⁴⁹ Dacă beta-blocantele eșuează, digoxina și verapamilul trebuie luate în considerare pentru controlul ratei.

Recomandări pentru managementul FA în timpul sarcinii

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Managementul în acut		
Cardioversia electrică imediată este recomandată în cazurile de instabilitate hemodinamică sau FA preexcitată. ^{1350,1351,1354}	I	C
La femeile gravide cu cardiomiopatie hipertrofică, cardioversia ar trebui considerată în FA persistentă. ⁸⁸²	IIa	C
Ibutilide sau flecainide iv. ar trebui considerate pentru încetarea FA la pacienții stabili cu cord structural normal. ¹³⁵⁵	IIb	C
Managementul pe termen lung (administrare orală de medicamente)		
Anticoagularea terapeutică cu heparină și AVK în conformitate cu stadiul sarcinii este recomandat la pacienții cu FA. ¹³⁴⁹	I	C
Beta-blocantele selective sunt recomandate pentru controlul frecvenței în FA	I	C
Flecainida, profafenona sau sotalolul ar trebui considerate pentru a preveni FA dacă medicamentele blocante ale NAV esuează.	IIa	C
Digoxinul sau verapamilul ar trebui considerate pentru controlul frecvenței dacă betablocantele eșuează.	IIa	C

FA = fibrilație atrială; ECG = electrocardiogramă; US FDA = Administrația mâncării și a medicamentelor ale Statelor Unite; i.v. = intravenos; VS = ventriculul stâng; QTc = intervalul QT corectat; AVK = antagonist de vitamina K.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

^c Cardioversia FA ar trebui să fie în general precedată de anticoagulare

^d Atenololul a fost asociat cu rate mai înalte de retard de creștere a fătului și nu este recomandat.

^e Flecainida și propafenona ar trebui combinate cu medicamente blocante ale nodului atrioventricular dar boala cardiacă structurală, funcția redusă VS sau blocul al ramurii stângi ar trebui excluse înainte.

^f Medicamentele de Clasa II nu ar trebui folosite în cazurile de QTc alungit.

^g Medicamentele blocante ale nodului atrioventricular nu ar trebui folosite la pacienții cu preexcitație la ECG-ul de repaus sau FA pre-excitată

^h Retineți: vechile categorii trecute de medicamente de la A la X – sistemul de clasificare pentru consilierea terapiei medicamentoase la paciențele gravide – a fost schimbată de către regulile pentru sarcină și lactație, care furnizează un rezumat al riscului descriptiv și informații detaliate pe date bazate pe animale și clinice, de către US FDA în iunie 2015

Recomandările pentru activități sportive la pacienții cu FA

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Este recomandată consilierea atleților profesioniști că participarea în activități fizice sportive intense pe termen lung poate promova FA, în timp ce activitatea fizică moderată este recomandată pentru a preveni FA. ^{35,38,1020,1360,1366-1368}	I	B

FA = fibrilație atrială.
 ^a Clasa de recomandare
 ^b Nivelul de evidență

Controlul ritmului trebuie considerată strategia preferată în timpul sarcinii. Cardioversia electrică este recomandată dacă există instabilitate hemodinamică sau risc considerabil pentru mamă sau făt. Poate fi efectuată în condiții de siguranță, fără a compromite debitul cardiac fetal¹³⁵⁰ iar riscul consecvent pentru aritmii fetale sau travaliu prematur este scăzut.^{1351,1352} Frecvența cardiacă fetală trebuie controlată în mod obișnuit după cardioversie.¹³⁵³ Cardioversia ar trebui să fie în general precedată de anticoagulare (secțiunea 10.2.2.6).¹³⁴⁹ La pacienții stabili hemodinamic și fără boli cardiace structurale, ibutilide sau flecainida i.v. pot fi luate în considerare pentru întreruperea FA, dar experiența este limitată.^{1354,1355} Flecainidă, propafenonă sau sotalol trebuie luate în considerare pentru a preveni FA dacă medicamentele blocante ale nodului atrioventricular eșuează. Ablatia FA pe cateter nu are rol în timpul sarcinii.

11.18 Fibrilația atrială la atleții profesioniști

Activitatea fizică moderată îmbunătățește sănătatea cardiovasculară și previne FA, în timp ce activitatea sportivă intensă crește riscul de FA.^{35,1357} Sportivii au un risc de dezvoltare FA de-a lungul vieții de aproximativ cinci ori mai mare în comparație cu persoanele sedentare, în ciuda unei prevalențe scăzute a factorilor de risc convenționali FA.^{35,1020} Factori de risc pentru FA.

la sportivi includ sexul masculin, vârsta mijlocie, sportul de rezistență, statura înaltă, și perioada totală de exercițiu pe toată durata vieții care depășește 1500-2000 ore.^{1020,1358-1361} Sporturile de duranță, cum ar fi alergarea, ciclismul și schiul^{35,1362} prezintă cel mai mare risc.

În absența RCT, recomandări pentru gestionarea FA la sportivi se bazează în mare parte pe dovezi la non-sportivi, date observaționale și consensul experților.¹⁴³ Necesitatea anticoagularii este determinată de factori de risc clinici. Sporturi cu contact direct corporal sau predispușe la traume ar trebui evitate la pacienții cu ACO. Cum sportivi au o prevalență ridicată de bradicardie sinusală și pauze sinusale, terapia medicală este frecvent contraindicată sau slab tolerată.^{1021,1363}

Digoxin și verapamilul sunt adesea ineficiente pentru controlul ratei în timpul FA de efort, în timp ce beta-blocantele pot să nu fie bine tolerate sau sunt uneori interzise. A fost utilizată terapia cu pilule în buzunar (doza de atac), dar activitatea sportivă trebuie evitată după ingestia de flecainidă sau propafenonă până când încetează FA și au trecut două perioade de înjumătățire a medicamentului.⁵⁸⁶ Ablatia transcater a FA este adesea preferată de sportivi și a fost în mod similar eficace atât în populația athletică, cât și în cea non-athletică în studii mici.^{1364,1365}

11.19. Fibrilația atrială postoperatorie

FA perioperatorie reprezintă debutul aritmiei în timpul unui intervenții chirurgicale. Acest lucru este cel mai relevant la pacienții supuși chirurgiei cardiace. În timp ce strategii multiple au fost descrise pentru a reduce incidența FA perioperatorie cu pretratament sau tratament medicamentos acut, există o lipsă de dovezi din partea studiilor clinice randomizate mari. Amiodarona este medicamentul cel mai frecvent utilizat pentru prevenirea FA perioperatorii.¹³⁶⁹

FA postoperatorie, definită ca FA cu debut nou în perioada imediată postoperatorie este o problemă clinic relevantă,^{1370,1371} apărând la 20-50% dintre pacienți după o intervenție chirurgicală cardiacă,^{1372,1373} 10-30% după chirurgie toracică non-cardiacă,¹³⁷⁴ și în 5-10% după chirurgia vasculară sau colorectală¹³⁷⁵ cu incidență maximă între zilele postoperatorii 2 și 4.¹³⁷⁶ Modificările intra și postoperatorii care afectează factorii declanșatori ai FA și substratul atrial preexistent poate crește vulnerabilitatea atrială la FA. Multe episoade de FA postoperatorie sunt autolimitate iar unele sunt asimptomatice, dar FA postoperatorie a fost asociată cu un risc de patru până la cinci ori mai mare de FA recurentă în următorii 5 ani. De asemenea, s-a dovedit a fi un factor de risc pentru accident vascular cerebral, infarct miocardic și deces, comparativ cu pacienții fara FA în perioada postoperatorie.^{1379,1380}

Alte consecințe adverse ale FA postoperatorii includ instabilitatea hemodinamică, spitalizarea prelungită, infecții, complicații renale, sângerări, creșterea decesului în spital și asistență medicală mai costisitoare.^{1371,1381,1382} Managementul FA postoperatorie este prezentat în Figura 23.

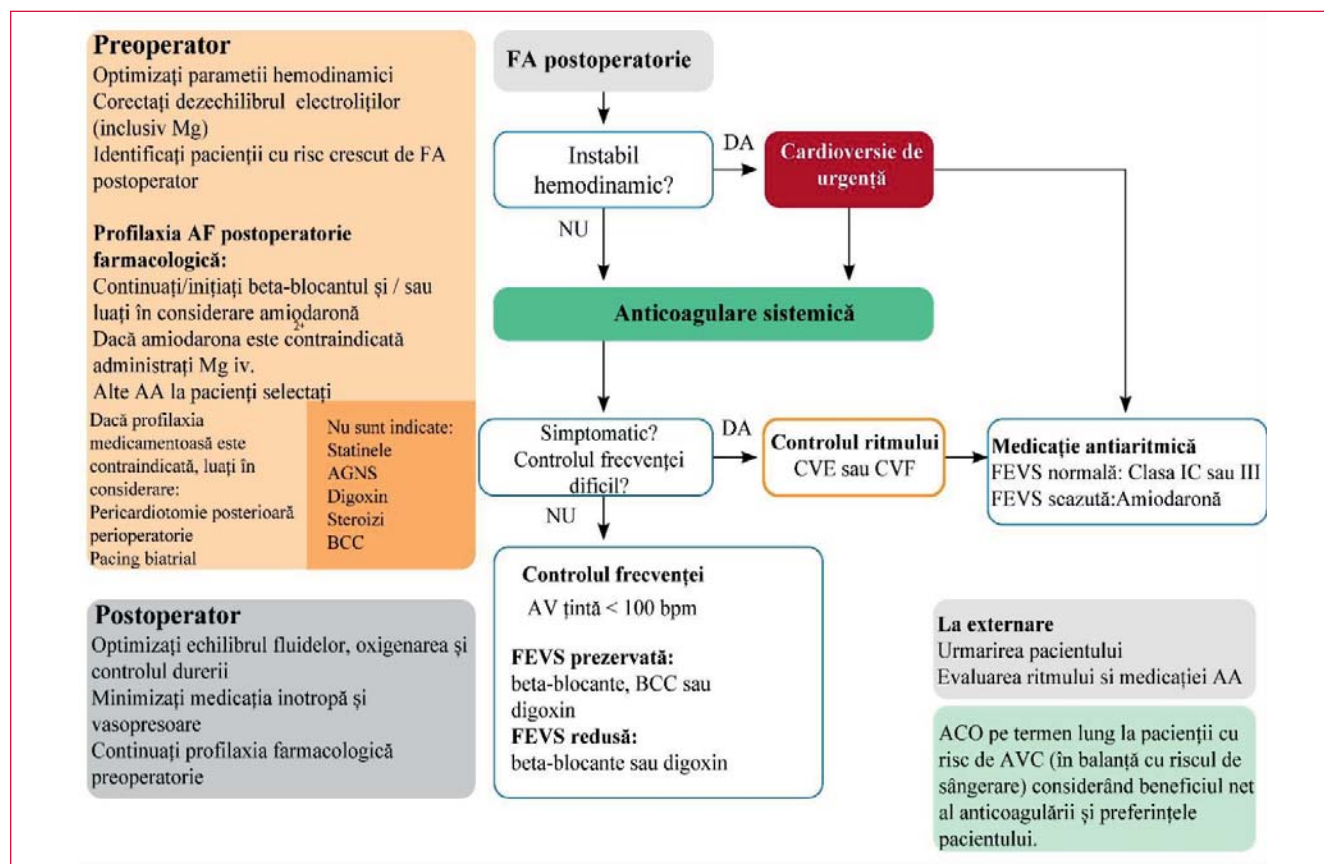


Figura 23 Managementul postoperator al FA. AA = medicament antiaritmice; bpm = bătăi pe minut; BCC=blocant al canalelor de calciu; CVE=cardioversie electrică; FEVS= fracția de ejeție a ventriculului stâng; Mg2=magneziu; ACO=anticoagulare orală; CVF=cardioversie farmacologică; PUFA = acid gras polinesaturat.

11.19.1 Prevenția FA postoperatorie

Utilizarea beta-blocantului preoperator (propranolol, carvedilol plus N-acetil cisteină) în chirurgia cardiacă și non-cardiacă este asociată cu o incidență redusă a FA postoperator,¹³⁸³⁻¹³⁸⁶ dar nu și evenimentele adverse majore precum deces, accident vascular cerebral sau afecțiuni renale acute.

În special, în chirurgia non-cardiacă, metoprololul perioperator a fost asociat cu risc crescut de deces într-un trial clinic randomizat mare.¹³⁸⁸ Într-o meta-analiză, amiodaronă (orală sau i.v.) și beta-blocante au fost în mod egal eficiente în reducerea FA postoperatorie,¹³⁸⁹ dar combinația lor a fost mai bună decât beta-blocantele singure.¹³⁹⁰ Doze cumulative mai mici de amiodaronă (<3000 mg) ar putea fi eficiente, cu mai puține evenimente adverse.^{1391,1393} Date pentru alte intervenții cum ar fi statinele^{974,1394} magneziu,¹³⁹⁵ sotalol,¹³⁸⁵ colchicină,¹³⁹⁶ pericardiotomie posterioară,^{1397,1398(bi)} pacing atrial,¹³⁸⁵ și corticosteroizi¹³⁹⁹ nu sunt solide. Două RCT mari nu au prezentat niciun efect semnificativ al steroidilor i.v. asupra incidenței FA postopera-

torie după o intervenție chirurgicală cardiacă,^{1400,1401} și colchicina este în prezent investigată în prevenirea FA postoperatorie [COP-AF (Colchicina pentru Prevenirea fibrilației atriale perioperatorii la pacienții supuși Chirurgiei toracice):NCT03310125].

11.19.2 Prevenirea evenimentelor tromboembolice

Într-o meta-analiză mare, pacienții cu FA postoperatorie au avut cote mai mari cu 62% pentru AVC precoce și un risc cu 37% mai mare de accident vascular cerebral pe termen lung comparativ cu cei fără FA postoperatorie (ratele de accident vascular cerebral > 1 an au fost de 2,4% față de 0,4%, respectiv), precum și de șanse cu 44% mai mari de mortalitate precoce și cu mortalitate pe termen lung cu un risc de 37% mai mare; riscul de accident vascular cerebral pe termen lung a fost substanțial mai mare la cei cu FA postoperatorie non-cardiacă decât cardiacă (HR 2,00; IC 95% 1,70 2,35 pentru non-cardiacă vs. HR 1,20; IC 95% 1,07 1,34 pentru FA postoperatorie cardiacă; P pentru diferența de subgrup < 0,0001).¹³⁷⁹

Cu toate acestea, dovezile privind efectele ACO la pacienții cu FA postoperatorie nu sunt foarte solide^{1382,1402-1407}. Date observaționale¹⁴⁰⁸ sugerează că, deși FA postoperatorie legată de bypassul arterial coronarian ar putea să nu fie echivalent cu FA non-chirurgicală în ceea ce privește riscul de efecte adverse pe termen lung, utilizarea ACO în timpul urmăririi a fost asociat cu un risc semnificativ mai mic de evenimente trombo-embolice atât în FA postoperatorie, cât și în FA non-chirurgicală, comparativ cu neadministrarea de ACO.¹⁴⁰⁸ Se pare că FA postoperatorie care apare după chirurgia non-cardiacă a fost asociată cu un risc trombo-embolic similar pe termen lung pentru FA non-chirurgicală, și terapia ACO a fost asociată cu un risc comparativ mai scăzut de evenimente trombo-embolice și deces de toate cauzele în ambele grupuri.¹⁴⁰⁹

RCT în curs de desfășurare în domeniul cardiac [PACES (Anticoagulare pentru fibrilație atrială postoperatorie cu debut nou după CABG); NCT04045665] și chirurgie non-cardiacă (ASPIRE-AF; NCT03968393) va informa despre utilizarea optimă pe termen lung a ACO în rândul pacienților cu dezvoltarea FA postoperatorie.

La pacienții instabili hemodinamic cu FA postoperator, cardioversie electrică de urgență (sau administrarea i.v. de amiodaronă¹³⁸⁵ sau vernakalant,⁵⁸³ dacă este în concordanță cu situația clinică) este indicată. Într-un RCT recent al pacienților cu FA postoperatorie după intervenția chirurgicală cardiacă, nici controlul ratei și nici controlul ritmului nu au prezentat un avantaj net clinic.¹³⁷³ Prin urmare, deciziile de tratament pentru controlul ratei sau al ritmului ar trebui să se bazeze pe simptome, și cardioversia non-urgentă trebuie să respecte principiile anticoagulării peri-cardioversiei prezentate în secțiunea 10.2

12. PREVENIREA FIBRILAȚIEI ATRIALE

12.1 Prevenirea primară a fibrilației atriale

Prevenirea primară a FA se referă la implementarea măsurilor preventive la pacienții cu risc, dar fără FA documentată în prealabil. Această strategie se bazează pe identificarea și gestionarea factorilor de risc și a comorbidităților predispozante la FA, înainte de dezvoltarea remodelării atriale și a fibrozei.^{964,1411} Terapia preventivă se referă la utilizarea non-AA care modifică substratul atrial sau mecanismele specifice țintă ale FA pentru a preveni apariția sau reapariția aritmiei. Țintele cheie ale terapiei preventive sunt modificările structurale ale atriilor (de exemplu, fibroză, hipertrofie, inflamație, stres oxidativ), dar efecte asupra canalelor ionice atriale, joncțiunilor gap, și manipularea calciului sunt, de asemenea, evidente.⁹⁶⁴

Gestionarea adecvată a hipertensiunii arteriale și a IC poate preveni FA prin reducerea întinderii atriale, dar prin inhibarea sistemului renina-angiotensina-adosteronului poate exercita un rol protector suplimentar prin suprimarea remodelării cardiace electrice și structurale.^{964,1411,1412}

RCT-uri mari și meta-analize au dat rezultate echivoce în favoarea¹⁴¹³⁻¹⁴¹⁶ și împotriva¹⁴¹⁷⁻¹⁴²¹ utilizării statinei pentru prevenirea primară din FA. Au fost raportate rezultate controversate pentru efectele uleiului de pește asupra prevenirii primare a FA.¹⁴²²

Pentru prevenirea primară a FA postoperatorie după chirurgie cardiacă și chirurgie non-cardiacă, vezi secțiunea 11.19.

12.2 Prevenirea secundară a fibrilației atriale

Pentru prevenirea FA secundară vezi secțiunea 11.3 și secțiunea suplimentară 12.

Recomandări pentru FA postoperatorie

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Terapia cu amiodaronă sau beta-blocante postoperatorie este recomandată pentru prevenția FA postoperatorie după chirurgia cardiacă. ^{1390,1492}	I	A
Terapia pe termen lung cu ACO pentru a preveni evenimentele tromboembolice ar trebui considerată la pacienții cu risc de AVC cu FA postoperatorie după chirurgia non-cardiacă, luând în considerare beneficiile clinic anticipate ale terapiei cu ACO și preferințele pacientului. ^{1404,1405,1408,1409}	IIa	B
Terapia pe termen lung cu ACO pentru a preveni evenimentele tromboembolice poate fi considerată la pacienții cu risc pentru AVC cu FA postoperatorie după chirurgia cardiacă, luând în considerare beneficiile net anticipate ale terapiei cu ACO și preferințele pacientului. ^{1404,1405,1408,1409}	IIb	B
Beta-blocantele nu ar trebui folosite de rutină pentru prevenția FA postoperatorii la pacienții care vor suferi o intervenție chirurgicală non-cardiacă. ¹⁴¹⁰	III	B

FA = fibrilație atrială; ACO = anticoagulant oral;

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

13. DIFERENȚE LEGATE DE SEX ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Pacientele de sex feminin sunt, în general, subreprezentate în RCT, inclusiv în trialuri FA. Diferențe legate de sex în epidemiologie, fiziopatologie, prezentarea clinică și prognosticul FA care sunt în mod constant raportate^{19,107,124,1423,1424} pot influența eficacitatea tratamentului FA, și, prin urmare, ar trebui să fie luate în considerare într-o abordare individuală personalizată centrată pe pacient a managementului FA în practica clinică.¹⁴²⁵ Înțelegerea mecanismelor fiziopatologice de bază și a biologiei poate ajuta la îmbunătățirea tratamentelor personalizate. Reprezentarea adecvată de femei în viitoarele studii FA este recomandată, precum și identificarea și rezolvarea barierelor specifice în funcție de sex pentru a implementa tratamente recomandate în funcție de ghid pentru FA.

Femeile care prezintă FA sunt mai în vârstă, au o prevalență mai mare de hipertensiune arterială, boală cardiacă valvulară și ICPEP și o prevalență mai mică a CAD comparativ cu bărbații. Femeile cu FA sunt mai des simptomatice decât bărbații cu FA, cu o severitate mai mare a simptomelor.^{1423,1426}

Sexul feminin este un factor de risc de accident vascular cerebral care crește riscul de FA asociat cu accident vascular cerebral în prezența altor factori de risc a accidentului vascular cerebral.³⁵³ Femeile cu FA au o severitate mai mare a AVC și o dizabilitate permanentă decât bărbații cu FA.¹⁴²⁷ Anticoagularea cu warfarină poate să nu fie la fel de bine controlată la femei și au un risc rezidual de accident vascular cerebral mai mare chiar și cu ferestre terapeutice bine controlate.¹⁴²⁸ Eficacitatea și siguranța NOAC-urilor din RCT-urile de referință au fost consistente la ambele sexe, dar femeile erau în mare măsură subreprezentate.⁴²³

La femeile cu FA, utilizarea AA pentru controlul ritmului este asociată cu frecvență semnificativ mai mare de evenimente adverse care pun viața în pericol (de exemplu, sindrom QT lung dobândit cu clasa la sau III de AA)^{1429,1430} sau boala nodului sinusal / bradiaz-

ritmie care necesită implantarea stimulatorului cardiac comparativ cu pacienții de sex masculin. Femeile cu FA sunt mai puțin susceptibile pentru cardioversie electrică,¹⁴²⁶ și sunt îndrumate către ablație transcater a FA mai târziu decât bărbații, posibil reflectând apariția FA mai târziu în timpul vieții în rândul femeilor.^{107,1431,1432} Rezultatul IVP poate fi mai puțin favorabil la femei^{1431,1432} cu rate mai mari de complicații legate de procedură.¹⁴³¹ Femeile sunt mai susceptibile de a fi supuse ablației nodale atrioventriculare pentru FA decât bărbații.¹²⁴ Date specifice legate de sex pentru managementul riscurilor cardiovasculare la femeile cu FA lipsesc. Principiile prezentate în secțiunea 11.3 se aplică femeilor cu FA.

14. IMPLEMENTAREA GHIDURILOR DE FIBRILAȚIE ATRIALĂ

Aderența la indicațiile de ghid (adică implementarea managementul recomandat de ghid pacienților individuali cu FA) are ca scop îmbunătățirea rezultatelor pacienților și reducerea costurilor asistenței medicale,^{1238,1434,1435} dar respectarea ghidurilor la nivel mondial este modestă^{124,1436-1439,1440,1441}. Se pare că introducerea NOAC ca terapie de primă linie a fost asociată cu o creștere a aderenței la ghidul de prevenție a accidentului vascular cerebral.^{1442,1443}

Nerespectarea ghidului este multifactorială, inclusiv^{1215,1444,1445} medici / profesioniști din domeniul sănătății și factori legați de sistemul de sănătate.¹⁴⁴⁶ Managementul FA integrat poate facilita aderența la recomandări. Diverse intervenții educaționale^{280,284,290,1447,1448} bazate pe recomandările oferite de ghiduri²⁸⁴ și adaptate pentru a se închide lacune de cunoștințe specifice între profesioniștii din domeniul sănătății și / sau pacienții FA¹⁴⁴⁶ pot facilita implementarea managementului conform ghidului pentru îmbunătățirea rezultatelor pacienților.^{277,1449-1452} În continuare sunt necesare cercetări pentru a identifica tipul (tipurile) de intervenții rentabile care ar îmbunătăți mai eficient rezultatele clinice ale pacienților, aderența la tratament și calitatea vieții.

Recomandări referitoare la diferențele legate de sex în FA

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Este recomandat ca femeilor și bărbaților cu FA să li se ofere în mod egal evaluare a diagnosticului și terapiei pentru prevenirea AVC-ului și altor complicații legate de FA. ^{423,1433}	I	A
Femeilor cu FA paroxistică simptomatică sau persistentă ar trebui să li se ofere acces la terapii pentru controlul ritmului, inclusiv ablație pe cateter a FA, când sunt adecvate pentru motive medicale. ^{1448,1451}	IIa	B

FA = fibrilație atrială.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

Recomandări pentru măsurarea calității actului medical la pacienții cu FA

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Introducerea de unelte pentru a măsura calitatea îngrijirii și pentru identificarea oportunităților pentru o îmbunătățire a calității tratamentului și a rezultatelor la pacienții cu FA trebuie luate în considerare de către practicieni și instituții. ³¹⁷	IIa	B

FA = fibrilație atrială;
^a Clasa de recomandare
^b Nivelul de evidență

15. MĂSURI DE CALITATE ȘI INDICATORI CLINICI DE PERFORMANȚĂ ÎN GESTIONAREA FIBRILAȚIEI ATRIALE

Evaluarea calitatății serviciilor a fost identificată ca o piatră de temelie pentru gestionarea optimă a FA și este un pas obligatoriu către îngrijirea medicală de calitate. Seturile de indicatori de calitate și performanță ar trebui să ofere practicienilor și instituțiilor instrumentele de măsurare a calității de îngrijire (de exemplu, respectarea recomandărilor clasei I, recomandate până la externare / sfârșitul vizitei, complicații după proceduri, lista cu timpul de acces / așteptare) și identificarea oportunităților de îmbunătățire. Ei ar trebui să surprindă aspecte importante ale îngrijirii de calitate, inclusiv structura, procesul, măsurile, rezultatele centrate pe pacient, în timp ce încărcătura raportată pentru spitale, cabinete și practicieni ar trebui menținută la minim.^{658,1453-1455} Un efort de colaborare care implică ESC, EHRA, *Asia Pacific Heart Rhythm Society*, *Heart Rhythm Society* și *Latin American Heart Rhythm Society* a fost creat pentru a dezvolta indicatori de calitate pentru diagnosticul și gestionarea FA; o formă sumară a acestor indicatori de calitate sunt furnizați în Tabelul 22, cu setul complet publicat separat.³¹⁷ Indicatorii de calitate ESC sunt destinați îmbunătățirii calității și măsurării performanței prin supravegherea semnificativă, precum și pentru integrarea în registre care în mod specific vizează identificarea domeniilor de îmbunătățire în practica clinică și nu sunt destinate clasificării profesioniștilor / furnizorilor.

16. EPIDEMIOLOGIE, IMPLICAȚII CLINICE ȘI GESTIONAREA EPISOADELOR ATRIALE CU FRECVENȚĂ MARE / FIBRILAȚIE ATRIALĂ SUBCLINICĂ

Incidența AHRE / FA subclinică la pacienții cu stimulator cardiac / dispozitiv implantabil este de 30-70%, dar poate fi mai mic în populația generală.¹⁴⁵⁸ Episoadele foarte scurte (<10-20 s/zi) sunt considerate clinic irelevante, deoarece acestea nu sunt semnificativ aso-

ciate cu episoade mai lungi sau cu un risc crescut de accident vascular cerebral sau embolie sistemică.¹⁴⁵⁹ Cu toate acestea, episoade mai lungi de AHRE / FA subclinică (minim 5-6 min) sunt asociate cu un risc crescut de FA clinică,^{467,469} accident vascular cerebral ischemic,^{168,467} evenimente cardiovasculare adverse majore,¹⁴⁶⁰ și deces de cauză cardiovasculară.¹⁴⁶¹ În general, riscul absolut de accident vascular cerebral asociat cu AHRE / FA subclinică poate fi mai mică decât cu FA clinică.^{160,168,226,467} Disocierea temporală de accident vascular cerebral acut sugerează că AHRE / FA subclinică poate reprezenta mai degrabă un marker decât un factor de risc pentru accident vascular cerebral.^{4,7,1462} (Casetă suplimentară 6). În timp ce datele actuale au fost obținute în principal de la stimulatoare cardiace / defibrilatoare cardiace implantabile sau pacienți după accident vascular cerebral, AHRE / FA subclinică este raportată din ce în ce mai mult la o varietate de pacienți supuși monitorizării cardiace. FA clinică se va dezvolta în 1 din 5-6 pacienți în termen de 2,5 ani după diagnosticarea AHRE / FA subclinică.¹⁶⁸ În ciuda faptului că sunt necesare mai multe dovezi de înaltă calitate pentru a informa managementul optim al acestor pacienți, este prudentă o monitorizare mai intensă și o monitorizare pentru a detecta din timp FA clinică (de preferință cu sprijinul monitorizării de la distanță).

În mod special, încărcătura aritmică a AHRE/FA subclinică nu este statică, aceasta putând să varieze de pe o zi pe alta,⁴⁶⁹ prin urmare, necesită reevaluare în mod regulat, cu cât este mai mare încărcătura aritmică a AHRE / FA la momentul diagnosticului, cu atât este mai mare riscul progresiei ulterioare la episoade aritmice mai lungi.⁴⁶⁹ (Figura 24). În timp ce dovezile disponibile sunt insuficiente pentru a justifica utilizarea de rutină a ACO la pacienții cu AHRE / FA subclinică, factorii de risc modificabili ai accidentului vascular cerebral trebuie identificați și gestionați în cazul fiecărui pacient.

Utilizarea ACO poate fi luată în considerare la pacienții selectați cu durată mai lungă ale AHRE / FA subclinice (>24 h) și cu un risc individual de accident vascular cerebral estimat la o valoare ridicată^{4,1462}, lu-

Tabel 22. Rezumat al indicatorilor de calitate pentru diagnosticul și managementul FA

Domeniu: Evaluarea pacientului (inițial și urmărire)

Indicatorul principal de calitate: evaluarea riscului cardioembolic prin CHA₂DS₂-VASc

Indicatorul principal de calitate: evaluarea riscului de sângerare folosind o metoda valabilă cum ar fi scorul HAS-BLED.

Numărător: numărul pacienților cu FA care au scorul lor documentat la timpul diagnosticului și la fiecare întâlnire.

Numitor: numărul de pacienți cu FA.

Domeniu: Anticoagulare

Indicatorul principal al calității: prescripția inadecvată a anticoagulantelor la pacienții cu un scor CHA₂DS₂-VASc de 0 pentru bărbați și 1 pentru femei.

Numărător: Numărul de pacienți cu FA cu un scor CHA₂DS₂-VASc de 0 pentru bărbați și 1 pentru femei, cărora le sunt prescrise în mod necorespunzător anticoagulantele.

Numitor: numărul de pacienți cu FA cu un scor CHA₂DS₂-VASc de 0 pentru barbati si 1 pentru femei care nu au altă indicație pentru anticoagulare

Indicator principal al calității: proporția de pacienți cu un scor CHA₂DS₂-VASc de ≥1 pentru bărbați și ≥2 pentru femei, cărora le sunt prescrise anticoagulante

Numărător: numărul de pacienți cu un scor CHA₂DS₂-VASc de ≥1 pentru bărbați și ≥2 pentru femei, cărora le sunt prescrise anticoagulante.

Numitor: numărul de pacienți cu un scor CHA₂DS₂-VASc de ≥1 pentru bărbați și ≥2 pentru femei, care sunt adecvați pentru anticoagulare fără contraindicații sau refuz

Domeniu: controlul frecvenței

Indicatorul principal al calității: prescrierea inadecvată a MAA la pacienții cu FA permanentă (unde nu se plănuiește nicio încercare de a restabili ritmul sinusal)

Numărător: numărul de pacienți cu FA permanentă cărora li s-au prescris unu sau mai multe MAA pentru controlul frecvenței

Numitor: numărul de pacienți cu FA permanentă

Domeniu: controlul ritmului

Indicatorul principal al calității: prescrierea inadecvată a MAA de clasa I C la pacienții cu boală cardiacă structurală

Numărător: numărul de pacienți cu FA și boală cardiacă structurală cărora le sunt prescrite inadecvat MAA de clasa I C

Numitor: numărul de pacienți cu FA și boală structurală cardiacă

Indicatorul principal al calității: proporția de pacienți cu FA simptomatică paroxistică sau FA persistentă cărora le este recomandată ablația pe cateter după eșecul/ intoleranța la un MAA din clasa I sau II

Numărător: Numărul de pacienți cu FA simptomatică paroxistică sau FA persistentă cărora le este recomandată ablația pe cateter după eșecul/ intoleranța la un MAA din clasa I sau II

Numărător: Numărul de pacienți cu FA paroxistică simptomatică sau FA persistentă fără contraindicații sau refuzarea ablației pe cateter care rămân simptomatici pe MAA sau intoleranți la cel puțin o clasă I sau III MAA

Domeniu: managementul factorilor de risc

Indicatorul principal al calității: proporția de pacienți care au factorii de risc modificabili identificați

Numărător: numărul de pacienți cu FA care au factorii de risc modificabili identificați (exemplu: PA, obezitate, OSA, excesul de alcool, lipsa exercitiului, control glicemic slab și fumat)

Numitor: numărul de pacienți cu FA

Domeniu: rezultate

Indicatorul principal al calității: AVC ischemic sau AIT

Indicatorul principal al calității: evenimente hemoragice amenințătoare de viață sau majore

Numărător: numărul de pacienți cu FA care au documentat un eveniment hemoragic sau ischemic.

Numitor: numărul de pacienți cu FA sau respectiv numărul de pacienți cărora li s-au prescris ACO

MAA = medicament antiaritmie; FA = fibrilație atrială; PA = presiune arterială; CHA₂DS₂-VASc = IC congestivă, hipertensiune, vârstă ≥75 de ani, diabet zaharat, AVC, boală vasculară, vârstă 65-74 de ani, categorie de sex (femeie); HAS-BLED = hipertensiune, funcție anormală renală/hepatică, AVC, istoric de sângerare sau predispoziție, INR labil, vârstnici (>65 de ani), concomitent droguri/alcool; ACO = anticoagulant oral; SASO = sindrom de apnee în somn obstructiv; AIT = accident ischemic tranzitor.

^a Flecainida, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol sau disopiramida

^b Folosind definițiile Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază^{1456,1457}

Incidența pe 6 luni a tranziției către creșterea frecvenței AHRE (n=6580, extrași din trei studii prospective)					Nivelul ratei de AVC raportat la încărcătura aritmică AHRE și scorului CHA2DS2-VASc (n= 21768 pacienți fără ACO)			
	Nivelul de bază al poverii					Nivelul de bază al poverii zilnice		
Progresia în 6 luni	5 min la <1 h	1 h la <6 h	6 h la <12 h	12 h la <23 h	Scorul CHA2DS2-VASc	Fără FA	FA 6 min-23.5 h	FA >23.5 h
Tranziția la >1h	33,5%				0	0,33%	0,52%	0,86%
Tranziția la >6h	15,3%	42,2%			1	0,62%	0,32%	0,50%
Tranziția la >12h	8,9%	27,5%	55,8%		2	0,70%	0,62%	1,52%
Tranziția la >23h	5,1%	16,0%	40,6%	63,1%	3-4	0,83%	1,28%	1,77%
					>5	1,79%	2,21%	1,68%

Figura 24 Progresia poverii AHRE (panoul stâng) și a ratelor de accident vascular cerebral în funcție de povara zilnică AHRE și scorul CHA₂DS₂-VASc (panoul drept). AHRE = episoade atriale cu frecvență crescută; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârstă 65-74 ani, categorie de sex (feminin); ACO = anticoagulant oral. a Cu cât povara la diagnostic este mai mare, cu atât este mai mare incidența progresiei în următoarele 6 luni și ulterior. b Ratele de accident vascular cerebral peste pragul pentru ACO sunt afișate în roșu.

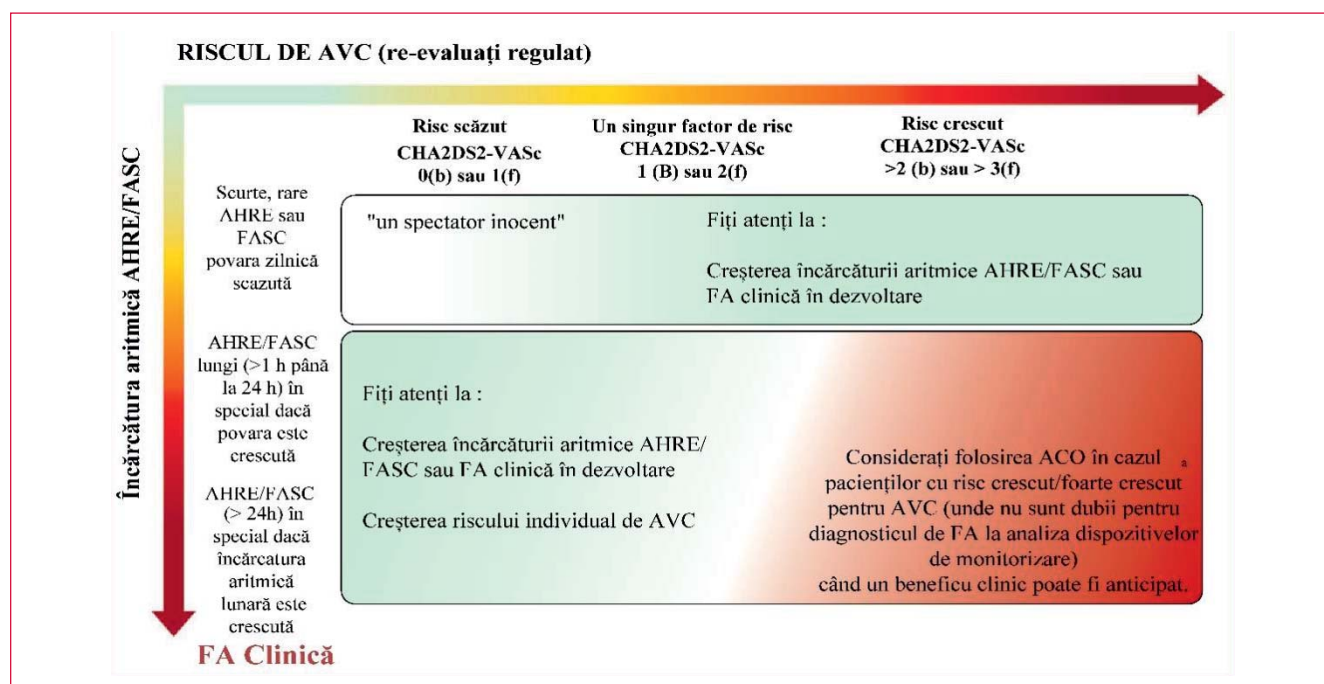


Figura 25 Managementul propus al AHRE /FA subclinice. FA = fibrilație atrială; AHRE = episod atrial cu frecvență crescută; BRC = boală renală cronică; CHA₂DS₂-VASc = Insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârstă 65-74 ani, categorie de sex (feminin); f = femeie; AS = atriul stâng; m = masculin; ACO = anticoagulant oral; FASC = fibrilație atrială subclinică.

^a Pacienți foarte selectați (de exemplu, cu accident vascular cerebral anterior și / sau vârstă ≥75 de ani, sau ≥3 factori de risc CHA₂DS₂-VASc și factori de accident vascular cerebral non-CHA₂DS₂-VASc suplimentari, cum ar fi BRC, biomarkeri ridicați din sânge, contrast spontan la nivelul AS, etc.); pacienți selectați (de exemplu, cu accident vascular cerebral anterior și / sau vârstă ≥75 ani sau ≥3 factori de risc CHA₂DS₂-VASc, etc.).

Recomandări pentru managementul pacienților cu AHRE (episoade de frecvență înaltă atrială)

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
<p>La pacienții cu AHRE / FA subclinică detectată de DEIC sau monitor cardiac implantabil, se recomandă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluare cardiovasculară completă cu înregistrare ECG, factori de risc clinici / evaluare a comorbidităților și evaluarea riscului tromboembolic folosind scorul CHA2DS2-VASc.⁴⁶⁹ • Urmărirea și monitorizarea continuă a pacientului (de preferință cu sprijinul monitorizării de la distanță) pentru a detecta progresia către FA clinică, monitorizarea încărcăturii AHRE / FA subclinică (în special tranziția la >24 h) și modificările detectate ale condițiilor clinice subiacente.⁴⁶⁹ 	I	B

FA = fibrilație atrială; AHRE = episoade de frecvență înaltă atrială; DEIC = dispozitiv electronic implantabil cardiac; ECG = electrocardiogramă.

^a Clasa de recomandare

^b Nivelul de evidență

ând în considerare beneficiul clinic net și preferințele informate ale pacientului (figurile 24 și 25).

În studiile recente, ACO a fost inițiată la 76,4% și la 56,3% dintre pacienți cu ≥ 2 factori de risc clinici pentru accidentul vascular cerebral și cu episoade de FA ≥ 6 min detectate prin intermediul monitorului cardiac implantabil și confirmate de clinician, dar ratele de sângerare ulterioare nu au fost raportate.^{1463,1464} Într-un studiu de cohortă retrospectiv de mare amploare care a folosit date de monitorizare la distanță despre încărcătura aritmică zilnică a FA, a existat o mare variație legată de inițierea ACO. În legătură directă cu creșterea încărcăturii aritmice a FA (de la >6 min la >24 h) riscul de accident vascular cerebral la pacienții netratați a crescut numeric și cea mai puternică asocieră între terapia cu ACO și reducerea riscului de AVC a fost observată la pacienții cu monitor cardiac implantabil care a detectat episoade FA de >24 h.⁵

17. FIBRILAȚIA ATRIALĂ ȘI ALTE TAHIARITMI ATRIALE (FLUTTERUL ATRIAL ȘI TAHICARDIA ATRIALĂ)

Deși FLA poate exista ca o aritmie atrială de sine stătătoare, o proporție semnificativă de pacienți va dezvolta ulterior FA.¹⁴⁶⁶⁻¹⁴⁷⁰ FLA tipic poate apărea la pacienții sub tratament cu AA de clasă Ic sau amiodaronă.^{1467,1468,1471} Calea ABC pentru gestionarea integrată a FA se aplică în mare măsură și pacienților cu FLA. Se recomandă strategii de prevenție a AVC-ului la pacienții cu FLA de sine stătător, inclusiv gestionarea periprocedurală a riscului de accident vascular cerebral, urmărind aceleași principii ca și la pacienții cu FA.¹⁴⁷²

Controlul frecvenței ar trebui să fie primul pas în gestionarea simptomelor. Cu toate acestea, cardioversia la ritmul sinusal poate fi mai eficientă, în special cardioversia electrică sau (acolo unde este posibil) stimularea atrială cu frecvență ridicată.^{1473,1474} De remarcat, clasa III de AA, dofetilidă și ibutilidă i.v. sunt foarte eficiente în întreruperea FLA, în timp ce clasa

Ic, flecainidă și propafenonă,¹⁴⁷⁵⁻¹⁴⁷⁸ nu trebuie utilizate în absență de medicamente care pot bloca nodul atrio-ventricular, deoarece acestea pot încetini ritmul atrial, facilitând astfel conducerea atrioventriculară I:I având ca urmare o frecvență ventriculară rapidă.^{1479,1480}

Ablația transcater a istmului cavo-tricuspidian este cea mai eficientă terapie de control al ritmului pentru FLA dependent de istmul cavo-tricuspidian.^{732,1481,1482} Când FLA tipic se dezvoltă la pacienții cu FA în timpul tratamentului cu clasa Ic de antiaritmice sau cu amiodaronă, trebuie luată în considerare ablația de istm cavo-tricuspidian pentru a se asigura că AA pot fi continuate pentru controlul ritmului FA.^{732,1481} FLA atipic (tahicardie atrială macro-reintranță) apare cel mai frecvent în miocardul atrial bolnav sau cicatricial. Managementul clinic al FLA atipic/tahicardiei atriale macro-reintranțe urmează în general principiile managementului FLA tipic, dar utilizarea AA este adesea limitată de boli cardiace structurale semnificative, iar ablația este mai complexă.¹³³⁶

În special, tratamentul tahicardiei atriale (FLA /tahicardie atrială macro-reintranță), care apare imediat după ablația transcater (sau intervenția chirurgicală) a FA, trebuie întârziat și ar trebui luat în considerare controlul frecvenței sau utilizarea de AA deoarece unele dintre aceste tahiaritmii sunt tranzitorii și încetează după maturarea leziunilor de ablație.¹⁴⁸³⁻¹⁴⁸⁵ Pentru detalii suplimentare despre FLA, consultați Caseta suplimentară 7 și Ghidul ESC din 2019 privind tahicardiile supraventriculare.¹³³⁶

18. MESAJE CHEIE

- (1) Diagnosticul FA trebuie confirmat printr-o metodă de urmărire convențională prin ECG cu 12 derivații sau o înregistrare de ritm care arată FA pentru ≥ 30 s.
- (2) Caracterizarea în mod structurat a FA, inclusiv riscul de accident vascular cerebral, severitatea simptomelor, severitatea încărcăturii

- aritmice a acesteia și substratul FA, ajută la îmbunătățirea tratamentului personalizat al pacienților cu FA.
- (3) Noi instrumente și tehnologii pentru screening-ul și diagnosticarea FA cum ar fi (micro-) implanturi și dispozitive portabile se adaugă substanțial la oportunitățile de diagnostic la pacienții cu risc de dezvoltare a FA. În orice caz, căile de management adecvate bazate pe astfel de dispozitive sunt incomplet definite.
 - (4) Managementul integrat al pacienților cu FA este esențial pentru îmbunătățirea prognosticului acestora.
 - (5) Principiile și dorințele pacienților trebuie luate în considerare la luarea deciziilor de tratament și încorporate în metodele de gestionare a FA; evaluarea structurată a măsurilor PRO este un element important pentru a documenta și măsura succesul tratamentului.
 - (6) Calea ABC eficientizează îngrijirea integrată a pacienților cu FA între diferitele domenii de asistență medicală și între diferite specialități.
 - (7) Evaluarea clinică structurată, bazată pe scorul de risc trombo-embolic individual, folosind scorul CHA₂DS₂-VASc, ar trebui să fie efectuată ca prim pas în gestionarea optimă a riscului trombo-embolic la pacienții cu FA.
 - (8) Pacienții cu FA și factori de risc pentru accident vascular cerebral trebuie tratați cu ACO pentru prevenirea accidentului vascular cerebral. La pacienții eligibili pentru NOAC, NOAC-urile sunt preferate în locul AVK.
 - (9) O evaluare formală, structurată, bazată pe scorul de risc a riscului de sângerare folosind, de exemplu, scorul HAS-BLED, ajută la identificarea factorilor de risc nemodificabili și abordează factorii de risc de sângerare modificabili la pacienții cu FA.
 - (10) Un risc crescut de sângerare nu ar trebui să conducă automat la oprirea terapiei cu ACO la pacienții cu FA și risc de accident vascular cerebral. În schimb factorii de risc hemoragici modificabili trebuie abordați iar pacienții cu risc crescut trebuie programați pentru o evaluare clinică mai frecventă.
 - (11) Controlul frecvenței este o parte esențială a gestionării FA și este adesea suficientă pentru a îmbunătăți simptomele cauzate de FA.
 - (12) Indicația principală pentru controlul ritmului utilizând cardioversia, AA și/sau ablația transcateter este reprezentată de reducerea simptomelor cauzate de FA și îmbunătățirea calității vieții.
 - (13) Decizia de a iniția terapia AA pe termen lung trebuie să pună în balanță încărcătura simptomelor, posibilele reacții adverse la medicamente, în special cele proaritmice, induse de medicamente sau efecte secundare extracardiac și preferințele pacientului.
 - (14) Ablația transcateter este un tratament bine stabilit pentru prevenirea recidivelor FA. Când este efectuat de specialiști instruiți corespunzător, ablația transcateter este o alternativă sigură și superioară AA pentru menținerea ritmului sinusal și îmbunătățirea simptomelor.
 - (15) Ar trebui evaluați și luați în considerare factorii de risc majori pentru recurența FA în cadrul luării deciziei de a opta pentru terapia intervențională.
 - (16) La pacienții cu FA și FEVS normală, ablația transcateter nu a demonstrat că reduce mortalitatea totală sau riscul de accident vascular cerebral. La pacienții cu FA și cardiomiopatie indusă de tahicardie, ablația transcateter ameliorează disfuncția VS în majoritatea cazurilor.
 - (17) Scăderea în greutate, controlul strict al factorilor de risc și evitarea factorilor declanșatori pentru FA sunt elemente importante pentru a îmbunătăți rezultatul strategiei de control al ritmului.
 - (18) Identificarea și gestionarea factorilor de risc și a bolilor concomitente este o parte majoră a tratamentului pacienților cu FA.
 - (19) La pacienții cu FA cu SCA care sunt supuși la PCI fără complicații ulterioare, ar trebui luată în considerare întreruperea precoce a aspirinei și trecerea la terapia antitrombotică dublă cu ACO și un inhibitor P₂Y₁₂.
 - (20) Pacienții cu AHRE trebuie monitorizați în mod regulat pentru a evalua progresia la FA clinică și ulterioare modificări ale riscului trombo-embolic individual (schimbarea scorului CHA₂DS₂-VASc). La pacienții cu AHRE cu durată lungă (în special >24 h) și un scor ridicat CHA₂DS₂-VASc, este rezonabil să se ia în considerare utilizarea terapiei cu ACO atunci când este anticipat un beneficiu clinic net al terapiei anticoagulante și care face parte dintr-un proces de tratament informat și împărțit cu pacientul.

19. LACUNE ÎN DOVEZI

Deși s-au înregistrat unele progrese de la publicarea Ghidului ESC FA din 2016, lacunele majore identificate în aceste ghiduri încă persistă și în 2020, necesitând cercetări mai intense. În 2019, EHRA a publicat un document care acoperă lacunele majore din domeniul FA în detaliu.¹⁴⁸⁶ Următoarea listă oferă cele mai importante lacune de cunoștințe:

Modificatori majori de sănătate care cauzează fibrilație atrială

Mecanismele FA nu sunt încă pe deplin înțelese. Îmbunătățirea în înțelegerea acestor mecanisme la pacienți individuali, de ex. pacienți cu remodelare structurală cardiacă sau IC, ar permite o particularizare mai bună a schemei de tratament, inclusiv strategii mai bune de control al frecvenței al ritmului și al terapiei cu ACO.

Încă nu este sigur impactul intervențiilor asupra educației pacientului în legătură cu afecțiunile acestuia și dacă acestea se traduc într-o schimbare de comportament (al pacienților și al medicilor) care să ducă la îmbunătățiri în managementul clinic și al prognosticului, în special la pacientul cu FA și cu multiple comorbidități.

Implementarea tehnologiilor digitale pentru screening, diagnostic și stratificarea riscului la pacientul cu fibrilația atrială

Noi tehnici pentru analiza digitală ECG (de exemplu, învățarea automată și inteligență artificială) și noile tehnologii (de exemplu, dispozitive portabile sau injectabile) au deschis oportunități potențial semnificative pentru detectarea și diagnosticarea FA. Aceste inovații pot ajuta la personalizarea terapiei și stratificarea riscului. Sunt necesare studii pentru a evalua astfel de oportunități și de a defini ce grupuri de pacienți pot beneficia de pe urma acestora.

Tipul de fibrilație atrială

Există un decalaj în cunoștințe cu privire la clasificarea FA. Datele recente sugerează că FA paroxistică nu este o entitate. În conformitate cu tiparul, tipul terapiei și prognosticul pacientului pot diferi.¹⁴⁸⁷ Mai multe studii sunt necesare.

Care este încărcătura aritmică a fibrilației atriale care constituie un recomandare pentru terapie?

Pragul încărcăturii aritmice a FA la care trebuie inițiată terapia ACO are nevoie să fie definit mai clar. Această lipsă de cunoștințe a avut ca rezultat variații substanțiale în atitudinile medicului și a modelelor de practică.⁵

Așteptăm în continuare rezultatele a două RCT în derulare la pacienții cu FA subclinică detectată cu un

dispozitiv cardiac electronic implantabil (DIEC) [(Apxaban pentru reducerea trombo-emboliei la pacienți cu fibrilație atrială subclinică detectată de dispozitiv) (NCT01938248) și NOAH (Anticoagulante orale non-vitamina K la pacienții cu AHRE) (NCT 02618577)].

Rolul biomarkerilor în gestionarea fibrilației atriale

Deși unele studii au demonstrat un rol eficient al biomarkerilor (inclusiv peptidele natriuretice și tropoina) în evaluarea riscului FA, există incertitudine cu privire la momentul exact al evaluării biomarkerului, limitele optime și efectul asupra managementului de luare a deciziilor pe baza modificărilor nivelurilor biomarkerilor în timp, mai ales cu creșterea în vârstă și comorbiditățile incidente.

Riscul de accident vascular cerebral la anumite populații

Unele studii au testat rolul biomarkerilor în prezicerea riscului de complicații ale FA, inclusiv accident vascular cerebral, la populații specifice. Cu toate acestea, nu se știe dacă biomarkerii și scorurile bazate pe biomarkeri ajută practic medicii în estimarea riscului de accident vascular cerebral, mai ales în cohorte neanticoagulate, în special având în vedere natura dinamică a riscului de accident vascular cerebral și câți biomarkeri actuali sunt nespecifici pentru FA și prognosticul FA.

Există incertitudine cu privire la riscul de accident vascular cerebral efectiv în AHRE, comparativ cu riscul de accident vascular cerebral în FA diagnosticată, în cadrul unor cohorte asemănătoare aflate și în cazul metodelor de tratament similare.

Rolul categoriei de sex la pacienții cu FA a fost mai bine investigat. Bărbați cu FA sunt mai puțin susceptibil de a avea hipertensiune arterială sau boală cardiacă valvulară față de femei.¹⁴⁸⁸ Femeile prezintă adesea simptome atipice legate de FA. Mai departe sunt necesare studii comparative în diferite medii și grupuri etnice în legătură cu efectul diferiților factori de risc de AVC și impactul sexului feminin asupra riscului de AVC și de sângerare.

Anticoagulant la pacienți specifici

Există o lacună în cunoștințe cu privire la dozarea optimă a NOAC în grupuri specifice, inclusiv cele cu BCR ușoară până la moderată, cu indicele de masă corporală foarte scăzut/ridicat și la pacienții care primesc medicamente cu un risc ridicat de interacțiune metabolică.¹⁴⁸⁹

La pacienții cu CrCl ≤ 25 mL/min, date derivate din RCT privind efectul AVK sau NOAC încă lipsesc, din cauza excluderii acestor pacienți din principalele RCT-

uri. Cu toate acestea, două RCT-uri (NCT02933697, NCT03987711) evaluează în prezent utilizarea ACO și compară NOAC cu AVK la pacienții cu boală renală în stadiu final.

Anticoagulare la pacienții cu boală cardiacă valvulară

Există lacune în dovezi privind utilizarea NOAC la pacienții cu FA cu boala mitrală reumatică și în primele 3 luni după intervenția chirurgicală sau implantarea transcaterelor a unei bioproteze; date observaționale privind utilizarea NOAC-urilor după implantarea valvei aortice transcaterelor sunt conflictuale.¹¹⁶³

Anticoagularea la pacienții cu fibrilație atrială post hemoragie sau accident vascular cerebral

Deoarece nu există dovezi de înaltă calitate derivate din RCT-uri pentru a informa momentul optim al anticoagularii după accident vascular cerebral ischemic acut, utilizarea ACO în perioada precoce post-AVC se bazează în prezent pe consensul experților. Mai multe RCT-uri în desfășurare [ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) și START(NCT03021928)] vor încerca să evalueze diferențele dintre cele două abordări, inclusiv inițierea precoce (<1 săptămână) vs. inițierea tardivă a NOAC la pacienții cu AV ischemic în context de FA.

Ocluzia apendicelui atrial stâng pentru prevenirea accidentului vascular cerebral

Au fost efectuate mai multe studii în acest domeniu. Există dovezi clare de siguranță a procedurii și posibilele complicații ale ocluziei AAS.⁴⁵⁰⁻⁴⁵⁴ Cu toate acestea, există încă lacune în cunoștințe care necesită abordate: (i) managementul antitrombotic după ocluzia AAS nu a fost evaluat într-un mod randomizat; și (ii) eficacitatea și siguranța ocluziei AAS versus terapia ACO trebuie evaluată în studii randomizate.

Materialele cu care se realizează ocluzia AAS nu au fost comparate cu terapia NOAC la pacienți cu risc de sângerare sau cu ocluzie/ excludere chirurgicală a AAS.

Excluderea chirurgicală a apendicelui atrial stâng

Sunt disponibile doar date limitate din RCT-uri⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹ privind excluderea chirurgicală a AAS. Deși un RCT de amploare la pacienții cu proceduri chirurgicale cardiace asociate este în curs de desfășurare,⁴⁶² RCT-uri adecvate sunt necesare.

Avem nevoie de trialuri adecvate pentru a defini cele mai bune indicații pentru ocluzia/excluderea AAS în comparație cu terapia NOAC la pacienții cu contraindicații relative sau absolute pentru anticoagulare,

la cei cu accident vascular cerebral ischemic sub terapie anticoagulantă, și pentru evaluarea terapiei antitrombotice adecvate după ocluzia AAS.

Tehnica de ablație transcaterelor a fibrilației atriale

Cea mai bună abordare pentru a obține IVP permanent și în siguranță într-o singură procedură este încă una dintre lacunele în legătură cu tehnologiile emergente pentru ablația transcaterelor a FA. Mai mult, rămâne necunoscut dacă ablația suplimentară a substraturilor va îmbunătăți rezultatele finale ale procedurii.¹⁴⁹⁰

Rezultatul ablației transcaterelor a fibrilației atriale

Următoarele probleme trebuie abordate în studii ulterioare:

- Valoarea ablației precoce a FA pentru a preveni progresia FA.
- Indicele potrivit de estimare a prognosticului (FA 30 s, încărcătura aritmică a FA etc.).
- Nivelul de reducere al încărcăturii aritmice a FA care este necesar pentru a obține un efect pe obiective finale ale tratamentului, inclusiv pe supraviețuire, riscul de accident vascular cerebral și pe comorbidități.
- Mecanismul principal al IVP care se traduce prin status fără FA.
- Efectul potențial al structurii și funcției cardiace asupra probabilității de succes al ablației FA.

În ciuda publicării CABANA și CASTLE-AF, mai multe date sunt necesare asupra efectului ablației transcaterelor a FA, asupra rezultatelor clinice, incluzând decesul, accident vascular cerebral, hemoragiile grave, reparația FA, calitatea vieții și stopul cardiac.

Trebuie abordată relația dintre gradul de dilatare/fibroza atrială și ablația cu succes a FA. În plus, impactul componentelor specifice bolilor structurale ale inimii, inclusiv structura/funcția LA, structura VS etc., privind succesul ablației transcaterelor a FA și probabilitatea reparației necesită în continuare mai multe studii.

Cine beneficiază cel mai puțin în urma procedurii de ablație transcaterelor a fibrilației atriale

Există lacune în cunoștințele despre subgrupurile de pacienți care beneficiază mai puțin în urma ablației transcaterelor a FA, incluzând pacienții cu (i) FA persistentă și persistentă de lungă durată; (ii) pacienți cu dimensiuni crescute ale AS și/sau fibroză atrială; (iii) pacienți cu FLA atipic și (iv) pacienții cu factori de risc pentru reparația FA, inclusiv obezitate sau apnee în somn.

Chirurgie toracoscopică în cadrul fibrilației atriale

Nu există date convingătoare despre efectele ablației chirurgicale asupra riscului de accident vascular cerebral, nici date despre aceasta ca o procedură de sine stătătoare sau în combinație cu ocluzia/excluderea AAS în ceea ce privește prognosticul pacientului, inclusiv calitatea vieții, riscul accidentului vascular cerebral sau de deces.

Terapia personalizată

Fenotipul aritmiei poate să difere între pacienți. Evaluarea îmbunătățită și individualizată a procesului fiziopatologic al fiecărui pacient utilizând caracteristici clinice, biomarkeri și determinarea neinvazivă a substratului (ecografie cardiacă / IRM / CT) pot îmbunătăți terapia personalizată (de exemplu, selectarea pacienților candidați pentru controlul ritmului (da sau nu); tratamentul factorilor de risc și al comorbidităților; tipul de medicament antiaritmice; ablația atrială și tipul de tehnici utilizate).

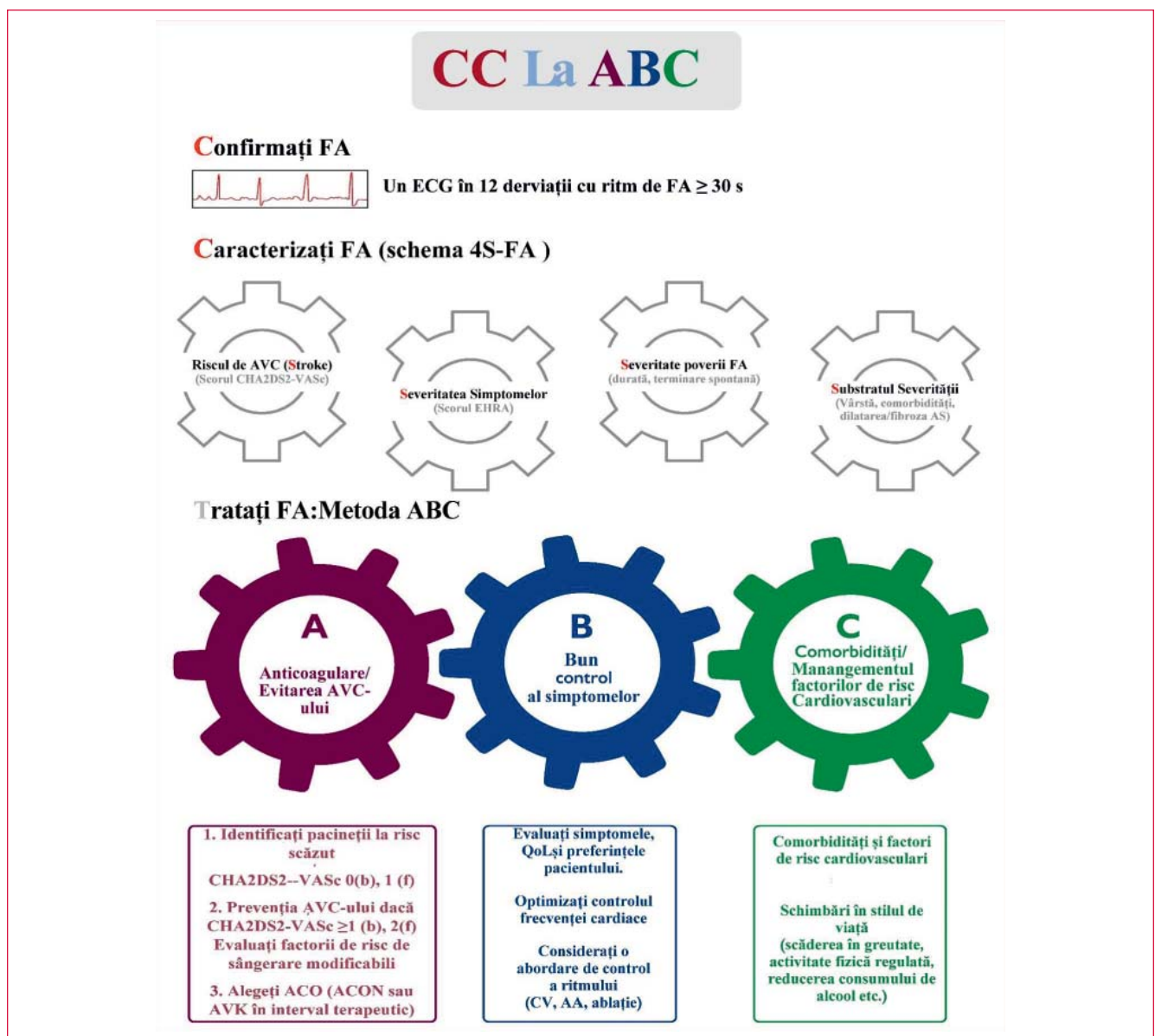


Figura – Ilustrația centrală Managementul fibrilației atriale. AA=medicament antiaritmice; FA=fibrilație atrială; ECG = electrocardiogramă; EHRA=European Heart Rhythm Association; CHA₂DS₂-VASc=IC congestivă, hipertensiune arterială, vârstă ≥75 ani, diabet zaharat, accident vascular cerebral, boală vasculară, vârstă 65-74 ani, categorie de sex (feminin); CV=cardioversie; NOAC = anticoagulant oral antagonist non-vitamina K; ACO = anticoagulant oral; TTR = timpul în intervalul terapeutic; AVK = antagonist al vitaminei K.

20. MESAJE „CE SĂ FAC” ȘI „CE SĂ NU FAC” DIN GHID

Mesajele Ghidului despre “ce să faci” și “ce să nu faci”

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Recomandări pentru diagnosticul FA		
Documentarea ECG este necesară pentru a stabili diagnosticul de FA <ul style="list-style-type: none"> Un ECG standard cu 12 derivații sau un ECG cu o singură derivație care înregistrează >30 s arătând ritmul cardiac fără unde P vizibile și interval RR neregulat (când conducerea atroventriculară nu este afectată) este diagnostică pentru FA clinică 	I	B
Recomandări pentru screeningul FA		
Screeningul oportunitic pentru FA prin măsurarea pulsului sau efectuarea unui ECG este recomandată la pacienții cu vârstă ≥65 de ani	I	B
Este recomandat să interogăm stimulatoarele cardiace sau defibrilatoarele automate implantabile regulat pentru AHRE	I	B
Când facem screeningul pentru FA este recomandat ca: <ul style="list-style-type: none"> Subiecții supuși screeningului să fie informați despre semnificația și implicațiile tratamentului după detectarea FA O platformă structurată să fie organizată pentru cazurile pozitive pentru a putea efectua evaluarea clinică coordonată de clinicieni pentru a confirma diagnosticul de FA și a furniza un management optim pacienților cu FA confirmată Diagnosticul de certitudine a FA în cazurile pozitive să fie stabilit doar după ce clinicianul revizuieste înregistrarea ECG cu o singură derivație >30 sec sau ECGul cu 12 derivații și confirmă că arată FA 	I	B
Recomandări pentru evaluarea diagnostică a pacienților cu FA		
La pacienții cu FA este recomandat să <ul style="list-style-type: none"> Se evalueze simptomele legate de FA (inclusiv fatigabilitate, oboseală, dispnee, palpații și durere toracică) și cuantificarea statusului simptomatic al pacientului folosind scala modificată simptomatică EHRA înainte și după inițierea tratamentului Să evalueze simptomele legate de FA înainte și după cardioversia FA persistente pentru a ajuta cu decizia de tratament de control al ritmului 	I	C
La pacienții cu AHRE /FA subclinică detectată de DEIC sau de monitor cardiac implantabil, este recomandat să se desfășoare: <ul style="list-style-type: none"> Evaluare completă cardiovasculară cu înregistrare ECG, factorii de risc clinici / evaluarea comorbidităților și evaluarea riscului trombo-embolic folosind scorul CHA₂DS₂-VASc Urmărire continuă a pacientului și monitorizare (de preferat cu suportul monitorizării la distanță) pentru a detecta progresia la FA clinică, a monitoriza încărcătura AHRE/ FA subclinică (în special tranziția către peste 24 de ore) și a detecta schimbările în condițiile clinice subiacente. 	I	B
Recomandări pentru managementul integrat al FA		
Pentru a optimiza luarea deciziilor comune cu privire la opțiunea(le) de tratament specifice FA este recomandat ca medicul: <ul style="list-style-type: none"> Să informeze pacientul despre avantajele/ limitările și beneficiul/riscul asociat cu opțiunile de tratament care se iau în considerare și Să discute povara potențială a tratamentului cu pacientul și să includă percepția pacientului despre povara tratamentului în luarea deciziei finale de tratament 	I	C
Este recomandat să colectăm de rutină evenimentele raportate de pacient pentru a măsura succesul tratamentului și a îmbunătăți îngrijirea pacientului	I	C
Recomandări pentru prevenția evenimentelor trombo-embolice în FA		
Pentru prevenția AVC-ului la pacienții cu FA care sunt eligibili pentru ACO, NOAC-urile sunt recomandate în locul AVK-urilor (excluzând pacienții cu valve cardiace mecanice și stenoză mitrală moderat-severă)	I	A
Pentru evaluarea riscului de AVC, o abordare a factorilor de risc este recomandată, folosind scorul clinic de risc CHA ₂ DS ₂ -VASc pentru a identifica inițial pacienții cu “risc scăzut de AVC” (scor CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 la bărbați, sau 1 la femei) care nu ar trebui să primească terapie antitrombotică	I	A
ACO sunt recomandate pentru prevenția AVC-ului la pacienții FA cu scor CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 la bărbați sau ≥3 la femei	I	A
Pentru evaluarea riscului hemoragic, o evaluare formală a scorului structurat pe riscul de sângerare este recomandat pentru a ajuta la identificarea factorilor de risc nemodificabili și pentru a adresa factorii de risc modificabili la pacienții cu FA, cât și pentru a identifica pacienții cu risc de sângerare potențial crescut care ar trebui programați pentru reexaminare precoce și pentru urmărirea mai frecventă.	I	B
Evaluarea la intervale periodice a riscului de AVC și sângerare este recomandată pentru a reevalua deciziile de tratament (ex. inițierea ACO la pacienții care nu mai au un risc de AVC scăzut) și pentru a aborda factorii de risc potențial modificabili	I	B
Dacă sunt folosite AVK, un INR țintă de 2-3 este recomandat, cu un TTR individual ≥70%	I	B
La pacienții cu AVK și timp scăzut în intervalul terapeutic al INR-ului (ex TTR <70%), este recomandată trecerea pe NOAC cu asigurarea unei bune aderențe	I	B

Terapia antiplachetară (monoterapie cu aspirină sau în combinație cu clopidogrel) nu este recomandată pentru prevenirea AVC-ului în FA	III	A
Riscul de sângerare estimat, în absența unei contraindicații absolute la ACO, nu ar trebui să ghideze deciziile de tratament ACO pentru prevenirea AVC-ului.	III	A
Modelul clinic de FA (nou-diagnosticată, paroxistică, persistentă, persistentă de lungă durată, permanentă) nu ar trebui să condiționeze indicația de profilaxie trombotică	III	B
Recomandări pentru managementul riscului de AVC pericardioversie		
La pacienții cu FA supuși cardioversiei, NOAC sunt recomandate cu o eficiență și profilul de siguranță cel puțin asemănătoare ca și warfarina.	I	A
Pentru cardioversia FA/FLA, anticoagularea eficace este recomandată pentru minim 3 săptămâni înaintea cardioversiei	I	B
ETE este recomandată pentru a exclude trombi intracardiaci ca alternativă la anticoagularea de 3 săptămâni când cardioversia precoce este planuită.	I	B
La pacienții cu risc de AVC, este recomandat ca terapia cu ACO să fie continuată pe termen lung după cardioversie potrivit recomandărilor anticoagularii pe termen lung, indiferent de metoda de cardioversie, aparenta menținere a ritmului sinusal sau caracterizarea FA ca "prim episod"	I	B
Când trombul este diagnosticat cu ETE, anticoagularea efectivă este recomandată pentru cel puțin 3 săptămâni înaintea cardioversiei FA	I	B
Este recomandat ca importanța aderenței și menținerea tratamentului cu NOAC înainte și după cardioversie să fie subliniate pacienților	I	C
Recomandări pentru managementul riscului de AVC peri-ablație trans-cateter		
La pacienții cu FA și factori de risc pentru AVC care nu iau ACO înainte de ablație, este recomandat ca managementul pre-procedural al riscului de AVC să includă inițierea anticoagularii, de preferat ACO terapeutic pentru cel puțin 3 săptămâni înainte de ablație	I	C
Pentru pacienții cu FA supuși ablației pe cateter, care au fost anticoagulați terapeutic cu warfarină, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, sau edoxaban, este recomandată efectuarea procedurii de ablație fără întreruperea ACO	I	A
După procedura de ablație trans-cateter este recomandat ca: • Anticoagularea sistematică cu warfarină sau NOAC să fie continuată pentru cel puțin 2 luni post ablație, și • Continuarea pe termen lung a anticoagularii sistemice după 2 luni post ablație să fie bazată pe profilul de risc pentru AVC al pacientului și nu pe aparentul succesul sau eșec al procedurii de ablație	I	C
Recomandări pentru anticoagulare postoperatorie după chirurgia FA		
ACO pe termen lung este recomandat la pacienții după chirurgia FA și închiderea auriculului bazat pe riscul tromb-embolic al pacientului cu scorul CHA ₂ DS ₂ -VASc.	I	C
Recomandări pentru pacienții cu FA și SCA, PCI sau SCC		
Pentru pacienții FA care sunt eligibili pentru NOAC, este recomandat să se folosească NOAC în locul AVK în combinație cu terapia antiplachetară.	I	A
La pacienții cu FA și SCA care sunt supuși unei PCI necomplicate, oprirea timpurie (mai puțin de 1 săptămână) a aspirinei și continuare cu terapia dublă cu ACO și inhibitor P ₂ Y ₁ (preferabil clopidogrel) pentru cel puțin 12 luni este recomandată dacă riscul de tromboză de stent este scăzut și dacă riscurile de sângerare depășesc riscurile de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent folosit.	I	B
După PCI necomplicată, oprirea timpurie (< 1 săptămână) a aspirinei și continuarea cu terapia dublă cu ACO și clopidogrel până la 6 luni sunt recomandate dacă riscul de tromboză intrastent este scăzut și dacă îngrijorările legate de riscul de sângerare le depășesc pe cele ale riscului de tromboză intrastent, indiferent de tipul de stent folosit.	I	B
Recomandări pentru prevenția secundară a AVC-ului la pacienții cu FA după AVC ischemic acut		
La pacienții cu FA și AVC ischemic sau AIT, prevenția secundară pe termen lung folosind ACO este recomandată dacă nu există contraindicații stricte pentru folosirea ACO, cu o preferință pentru NOAC în locul AVK pentru pacienții eligibili	I	A
La pacienții cu FA care se prezintă cu AVC acut ischemic, anticoagularea foarte timpurie (<48 ore) folosind HNF, HGMM, sau AVK nu este recomandată	III	B
Recomandări pentru pacienții cu boală cardiacă valvulară și FA		
NOAC sunt contraindicate la pacienții cu proteze valvulare mecanice	III	B
Folosirea NOAC nu este recomandată la pacienții cu FA și stenoză mitrală moderat-severă	III	C
Recomandări pentru managementul FA în timpul sarcini		
Anticoagularea terapeutică cu heparină și AVK conform trimestrului de sarcină este recomandată la pacientele cu FA	I	C

Recomandări pentru managementul sângerărilor active pe ACO		
La pacienții FA cu sângerare activă severă este recomandat: • Să întrerupă ACO până când cauza de sângerare este identificată și sângerarea activă este rezolvată, și • Să se efectueze prompt diagnosticul specific și intervențiile terapeutice pentru a identifica și a gestiona cauzele și sursele de sângerare	I	C
Recomandări pentru managementul FA în timpul sarcinii		
Betablocantele selective sunt recomandate pentru control frecvenței în FA cu FEVS ≥40%	I	B
Betablocantele și/digoxinul sunt recomandate pentru controlul alurii ventriculare la pacienții FA cu FEVS <40%	I	B
Recomandări pentru managementul FA în timpul sarcinii		
Beta-blocantele selective sunt recomandate în controlul FA.	I	C
Recomandări pentru controlul ritmului		
Terapie de control al ritmului este recomandată pentru simptome și îmbunătățirea calității vieții la pacienții simptomatici cu FA	I	A
Recomandări pentru cardioversie		
Pentru cardioversia farmacologică a FA nou diagnosticată, sunt recomandate vernakalantul (excluzând pacienții cu ACS recent sau IC severă), flecainida sau propafenona (excluzând pacienții cu boală structurală cardiacă severă)	I	A
Amiodarona iv. este recomandată pentru cardioversia FA la pacienții cu IC și boală cardiacă structurală, în cazul în care cardioversia întârziată este permisă de situația clinică	I	A
Cardioversia FA (electrică ori farmacologică) este recomandată pentru pacienții simptomatici cu FA persistentă sau persistență de lungă durată ca făcând parte din terapia de control al ritmului	I	B
Cardioversia farmacologică a FA este indicată doar la pacienții stabili hemodinamic, după luarea în considerație a riscului tromboembolic	I	B
Cardioversia electrică de urgență este recomandată la pacienții cu FA și instabilitate hemodinamică acută sau agravată	I	B
Pentru pacienții cu boală de nod sinusal, tulburări ale conducerii atrioventriculare sau interval prelungit QTc (>500 msec), cardioversia farmacologică nu ar trebui să fie încercată decât dacă riscurile de proaritmie și bradicardie au fost luate în considerare	III	C
Recomandări pentru managementul FA în timpul sarcinii		
Cardioversia electrică imediată este recomandată în caz de instabilitate hemodinamică sau FA pre-existentă	I	C
Recomandări pentru controlul ritmului/ ablația trans-cateter a FA		
Pentru decizia de ablație trans-cateter a FA, este recomandat să se ia în considerare riscurile procedurale și factorii de risc majori pentru recurența FA după procedură, și ele să se discute cu pacientul	I	B
Ablația pe cateter a FA după eșecul terapiei medicamentoase		
Ablația trans-cateter a FA prin IVP este recomandată pentru controlul ritmului după ce un medicament MAA clasa I sau III a eșuat sau dacă există intoleranță la acestea, pentru a îmbunătăți simptomele legate de recurența FA la pacienții cu:	I	
• FA paroxistică sau		A
• FA persistentă fără factori de risc majori pentru recurența FA, sau		A
• FA persistentă cu factori de risc majori pentru recurența FA		B
Terapie de primă linie		
Ablația trans-cateter a FA este recomandată pentru a ameliora disfuncția VS la pacienții cu FA când cardiomiopatia indusă de tahicardie este înalt probabilă, independent de statusul lor simptomatic	I	B
Tehnici și tehnologie		
Izolarea electrică completă a venelor pulmonare este recomandată în timpul tuturor procedurilor de ablației trans-cateter a FA	I	A
Modificări ale stilului de viață și alte strategii pentru a îmbunătăți rezultatele ablației		
Scăderea în greutate este recomandată la pacienții obezi cu FA, în particular cei care au fost evaluați în vederea ablației de FA.	I	B
Controlul strict al factorilor de risc și evitarea factorilor declanșatori sunt recomandate ca parte din strategia de control al ritmului	I	B
Recomandări pentru medicamente antiaritmice pe termen lung		
Flecainida și propafenona sunt recomandate pentru controlul ritmului pe termen lung la pacienții cu FA și funcția normală a VS, în absența bolii cardiace structurale, inclusiv HVS semnificativă sau ischemie miocardică	I	A
Dronedarona este recomandată pentru controlul ritmului pe termen lung la pacienții cu FA și: • Funcție VS normală sau moderat afectată sau • ICPEP, boala cardiacă ischemică sau valvulară	I	A

Amiodarona este recomandată pentru controlul ritmului pe termen lung la toți pacienții cu FA, inclusiv la cei cu ICFER. Totuși, datorită toxicității extracardiacă, alte MAA ar trebui considerate atunci când este posibil.	I	A
La pacienții cu FA tratați cu sotalol, atenția la monitorizarea a intervalului QT, a nivelului seric de potasiu, CICr, și a altor factori de risc proaritmici sunt recomandate	I	B
Terapia cu MAA nu este recomandată la pacienții cu FA permanentă cu strategii de control al frecvenței și la pacienții cu tulburări de conducere, exceptând situația în care beneficiază de stimulare cardiac antibradicardică.	III	C
Recomandări pentru intervențiile asupra stiliului de viață și managementul factorilor de risc și a bolilor concomitente la pacienții cu FA		
Identificare și managementul factorilor de risc și a bolilor concomitente este recomandată ca parte integrantă a tratamentului la pacienții cu FA	I	B
Modificarea stiliului de viață nesănătos și terapia țintă a bolilor asociate este recomandată pentru a reduce încărcătura FA și severitatea simptomelor .	I	B
Screeningul oportunist al FA este recomandat la pacienții hipertensivi	I	B
Atenția la un control bun al PA este recomandată la pacienții cu FA și hipertensiune, pentru a reduce recurența FA, riscul de AVC și de sângerare.	I	B
Recomandări pentru activitatea sportivă la pacienții cu FA		
Este recomandată consilierea atleților profesioniști că participarea în activități fizice sportive intense pe termen lung poate promova FA, în timp ce activitatea fizică moderată este recomandată pentru a preveni FA.	I	B
Recomandări pentru FA postoperatorie		
Terapia perioperatorie cu amiodaronă sau beta-blocante este recomandată pentru prevenirea FA postoperatorii după intervenția chirurgicală cardiacă.	I	A
Beta-blocantele nu ar trebui să fie folosite de rutină pentru prevenția FA postoperatorii la pacienții care sunt supuși intervenției chirurgicale non-cardiace.	III	B
Recomandări referitoare la diferențele legate de sex în FA		
Este recomandat ca femeilor și bărbaților cu FA să le fie oferite în mod egal aceleași posibilități de diagnostic și tratament pentru a preveni AVC-ul și alte complicații legate de FA.	I	A

21. DATE SUPLIMENTARE

Date suplimentare cu figuri și tabele suplimentare care completează textul integral sunt disponibile pe European Heart Journal și prin intermediul site-ului WEB ESC la www.escardio.org/guidelines

22. ANEXA

Autori: Nikolaos Dargès, Department of Electrophysiology, Heart Center Leipzig at the University of Leipzig, Leipzig, Germany; Elena Arbelo, Arrhythmia Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; Jeroen J. Bax, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; Carina Blomström-Lundqvist, Department of Medical Science and Cardio-

logy, Medicine, Uppsala, Sweden; Giuseppe Boriani, Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italy; Manuel Castella, Cardiovascular Surgery, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Gheorghe-Andrei Dan, Cardiology Department, Internal Medicine Clinic, 'Carol Davila' University of Medicine, Colentina University Hospital, Bucharest, Romania; Polychronis E. Dilaveris, 1st University Department of Cardiology, National & Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Attica, Greece; Laurent Fauchier, Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau and University of Tours, Tours, France;

Gerasimos Filippatos, Department of Cardiology, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; **Jonathan M. Kalman**, Department of Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia; **Mark La Meir**, Cardiac surgery, UZ Brussel, Brussels, Belgium; **Deirdre A. Lane**, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom, and Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; **Jean-Pierre Lebeau**, Department of General Practice, University of Tours, Tours, France; **Maddalena Lettino**, Cardiovascular, San Gerardo Hospital, ASST-Monza, Monza, Italy; **Gregory Y. H. Lip**, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom, and Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; **Fausto J. Pinto**, Cardiology, CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal; **G. Neil Thomas**, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; **Marco Valgimigli**, Cardiocentro Ticino, Lugano, Switzerland; **Isabelle C. Van Gelder**, Department of Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; **Bart P. Van Putte**, I Cardiothoracic Surgery, St Antonius Hospital, Nieuwegein, Netherlands; **Caroline L. Watkins**, Faculty of Health and Wellbeing, University of Central Lancashire, Preston, United Kingdom.

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Jung (France), Peter Ju'ni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Be'la Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. RHICter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation.

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Tahar Dellassi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak S. Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, MHICel De Pauw; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Tchavdar Shalganov; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Panayiotis Avraamides; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Josef Kautzner; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Christian Gerdes; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmad Abd Alaziz; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Priit Kampus; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Pekka Rataikainen; **France:** French Society of Cardiology, Serge Boveda; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Giorgi Papiashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Lars Eckardt; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Vassilios P. Vassilikos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltan Csanadi; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, David O. Arnar; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Joseph Galvin; **Israel:** Israel Heart Society, Alon Barsheshet; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Pasquale Caldarola; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyci; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Mario Njeim; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Aras Puodziukynas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Groben; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark A. Sammut; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Abdelhamid Moustag'ir; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Natasja de Groot; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Lidija Poposka; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Ole-Gunnar Anfinssen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Przemyslaw P. Mitkowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Diogo

Magalhaes Cavaco; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Calin Siliste; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Evgeny N. Mikhaylov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Dejan Kojic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Robert Hatala; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Fernando Arribas; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Tord Juhlin; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Christian StHICerling; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Ilyas Atar; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Oleg Sychoy; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Matthew G. D. Bates; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nodir U. Zakirov.

23. REFERINȚE

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot N, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/ EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;20:157208.
2. Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, Baldewig M, Robinson DR, Sievers HH, Hanke T. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation* 2012;126:806814.
3. Gorenek B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, Kudaiberdieva G, Lip GYH, Mahajan R, Potpara T, Ramirez JD, Vos MA, Marin F, ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;20:895896.
4. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, Healey JS, Kirchhof P, Potpara TS. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:701714.
5. Perino AC, Fan J, Askari M, Heidenreich PA, Keung E, Raitt MH, Piccini JP, Ziegler PD, Turakhia MP. Practice variation in anticoagulation prescription and outcomes after device-detected atrial fibrillation. *Circulation* 2019;139:25022512.
6. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006274.
7. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, Chlouverakis G, Diener HC, Kirchhof P. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace* 2017;19:169179.
8. Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Jr., Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:424429.
9. Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, Armaganian L, Divakaramon S, Mairesse GH, Brandes A, Crystal E, Costantini O, Sandhu RK, Parkash R, Connolly SJ, Hohnloser SH, Healey JS; ASSERT Steering Committee and Investigators. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm* 2012;9:12411246.
10. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56e528.
11. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McNulty JH Jr, Zheng ZJ, Fouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837847.
12. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:11421147.
13. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34:27462751.
14. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation* 2013;128:24702477.
15. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res* 2017;120:15011517.
16. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, Folsom AR. Incidence of atrial fibrillation in whites and African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009;158:111117.
17. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GYH, Chen SA. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. *Chest* 2018;153:453466.
18. Guo Y, Tian Y, Wang H, Si Q, Wang Y, Lip GYH. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest* 2015;147:109119.
19. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:321332.
20. Mou L, Norby FL, Chen LY, O'Neal WT, Lewis TT, Loefer LR, Soliman EZ, Alonso A. Lifetime risk of atrial fibrillation by race and socioeconomic status: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006350.
21. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, Lane DA, La Manna G, Morton J, Mitjans AM, Vos MA, Turakhia MP, Lip GY. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:11691196.

22. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications* 2018;32:501511.
23. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knui-man M, Hung J. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest* 2015;148:945952.
24. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, Van Der Harst P, Hillege HL, Van Gelder IC, Rienstra M. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVENT study. *Europace* 2017;19:226232.
25. Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. The impact of diet and lifestyle on atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:137.
26. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofi-siologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891911.
27. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Alcohol and incident atrial fibrillation – a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;246:4652.
28. Ricci C, Gervasi F, Gaeta M, Smuts CM, Schutte AE, Leitzmann MF. Physical activity volume in relation to risk of atrial fibrillation. A non-linear meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:857866.
29. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2006;27:949953.
30. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042- 1046.
31. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarCaRE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;136:15881597.
32. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018;361:k1453.
33. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, Wallace J, Hunter R, Schilling R, Perel P, Morley K, Banerjee A, Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. *Thromb Haemost* 2017;117:837850.
34. Feghaly J, Zakka P, London B, MacRae CA, Refaat MM. Genetics of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009884.
35. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;11:11561159.
36. Alonso A, Jensen PN, Lopez FL, Chen LY, Psaty BM, Folsom AR, Heckbert SR. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and Cardiovascular Health Study. *PLoS One* 2014;9:e109662.
37. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:29462953.
38. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michalsson K, Sundstrom J. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J* 2013;34:36243631.
39. Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:725732.
40. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2017;32:181192.
41. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, Katz R, Kestenbaum B, Mathew J, Robinson-Cohen C, Sarnak MJ, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Young B, Heckbert SR. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:13861398.
42. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Cappola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloo J, den Elzen WPJ, Peeters RP, Luben R, Volzke H, Dorr M, Walsh JP, Bremner A, Iacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw KT, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N, Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136:21002116.
43. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840844.
44. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Cutler MJ, Jacobs V, Mallender C, Muhlestein JB, Osborn JS, Weiss JP, Day JD. Long-term natural history of adult Wolff-Parkinson-White syndrome patients treated with and without catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:14651471.
45. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Huang LH, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Kuo CT, Yeh YH. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation: a population-based family cohort study. *JAMA Cardiol* 2017;2:863870.
46. Chen LY, Leening MJ, Norby FL, Roetker NS, Hofman A, Franco OH, Pan W, Polak JF, Witteman JC, Kronmal RA, Folsom AR, Nazarian S, Stricker BH, Heckbert SR, Alonso A. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
47. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol* 2014;30:448454.
48. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Wang TJ. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009;301:25712577.
49. Conen D, Chiuve SE, Everett BM, Zhang SM, Buring JE, Albert CM. Caffeine consumption and incident atrial fibrillation in women. *Am J Clin Nutr* 2010;92:509514.
50. Desai R, Patel U, Singh S, Bhuvra R, Fong HK, Nunna P, Palavadia

- D, Dave H, Savani S, Doshi R. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2019;281:4955.
51. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;109:12671271.
52. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:28512855.
53. 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;74:236241.
54. Giacomantonio NB, Bredin SS, Foulds HJ, Warburton DE. A systematic review of the health benefits of exercise rehabilitation in persons living with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2013;29:483491.
55. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, Schotten U, Wegscheider K, Boriani G, Brandes A, Ezekowitz M, Diener H, Haegeli L, Heidbuchel H, Lane D, Mont L, Willems S, Dorian P, Aunes-Jansson M, Blomstrom-Lundqvist C, Borentain M, Breitenstein S, Brueckmann M, Cater N, Clemens A, Dobrev D, Dubner S, Edvardsson NG, Friberg L, Goette A, Gulizia M, Hatala R, Horwood J, Szumowski L, Kappenberger L, Kautzner J, Leuterich A, Lobbani T, Meyer R, Millerhagen J, Morgan J, Muenzel F, Nabauer M, Baertels C, Oeff M, Paar D, Polifka J, Ravens U, Rosin L, Stegink W, Steinbeck G, Vardas P, Vincent A, Walter M, Breithardt G, Camm AJ. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options - a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012;14:827.
56. Ko D, Benson MD, Ngo D, Yang Q, Larson MG, Wang TJ, Trinquart L, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Vasan RS, Gerszten RE, Benjamin EJ, Lin H. Proteomics profiling and risk of new-onset atrial fibrillation: Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e010976.
57. Kwok CS, Anderson SG, Myint PK, Mamas MA, Loke YK. Physical activity and incidence of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177:467476.
58. Lip GYH, Collet JP, de Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: executive summary of a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, Endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Thromb Haemost* 2017;117:22152236.
59. Loomba RS, Buelow MW, Aggarwal S, Arora RR, Kovach J, Ginde S. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what are risk factors for specific arrhythmias? *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:353361.
60. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, Villalón ML, Vasan RS, Pencina MJ, Levy D, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2010;304:22632269.
61. May AM, Blackwell T, Stone PH, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, Varosy PD, Redline S, Mehra R, Sleep MrOS (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study Group. Central sleep-disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older men. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:783791.
62. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - double trouble. *Adv Med Sci* 2018;63:3035.
63. Monrad M, Sajadieh A, Christensen JS, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Overvad K, Loft S, Sorensen M. Long-term exposure to traffic-related air pollution and risk of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Environ Health Perspect* 2017;125:422427.
64. O'Neal WT, Efrid JT, Qureshi WT, Yeboah J, Alonso A, Heckbert SR, Nazarian S, Soliman EZ. Coronary artery calcium progression and atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:p003786.
65. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, Al-Mallah MH. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation: results from the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Circulation* 2015;131:18271834.
66. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation* 2016;133:484492.
67. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50-Year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154162.
68. Shen J, Johnson VM, Sullivan LM, Jacques PF, Magnani JW, Lubitz SA, Pandey S, Levy D, Vasan RS, Quattromoni PA, Junyent M, Ordovas JM, Benjamin EJ. Dietary factors and incident atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93:261266.
69. Svensson T, Kitlinski M, Engstrom G, Melander O. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores. *Sci Rep* 2017;7:42613.
70. Tung P, Levitzky YS, Wang R, Weng J, Quan SF, Gottlieb DJ, Rueschman M, Punjabi NM, Mehra R, Bertisch S, Benjamin EJ, Redline S. Obstructive and central sleep apnea and the risk of incident atrial fibrillation in a community cohort of men and women. *J Am Heart Assoc* 2017;6:p001.
71. Walkey AJ, Greiner MA, Heckbert SR, Jensen PN, Piccini JP, Sinner MF, Curtis LH, Benjamin EJ. Atrial fibrillation among Medicare beneficiaries hospitalized with sepsis: incidence and risk factors. *Am Heart J* 2013;165:949955.e3.
72. Zoller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. High familial risk of atrial fibrillation/atrial flutter in multiplex families: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc* 2012;2:e003384.
73. Lip GYH, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Evaluation of the C2HEST risk score as a possible opportunistic screening tool for incident atrial fibrillation in a healthy population (from a nationwide Danish cohort study). *Am J Cardiol* 2020;125:4854.
74. Yin X, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and pre-morbid anticoagulation. *Stroke* 2018;49:18022249.
75. Akao M, Chun YH, Wada H, Esato M, Hashimoto T, Abe M, Hasegawa K, Tsuji H, Furuue K; Fushimi AF Registry Investigators. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013;61:260266.
76. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:3542.
77. Andersson T, Magnusson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008:

- a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:10611067.
78. Andrew NE, Thrift AG, Cadilhac DA. The prevalence, impact and economic implications of atrial fibrillation in stroke: what progress has been made? *Neuroepidemiology* 2013;40:227239.
 79. Bakhai A, Darius H, De Caterina R, Smart A, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Zamorano JL, Shah M, Bramlage P, Kirchhof P. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2:299305.
 80. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946952.
 81. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, Ammann P, Erne P, Moschovitis G, Di Valentino M, Shah D, Schlapfer J, Fischer A, Merkel T, Kuhne M, Sticherling C, Osswald S, Conen D. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005401.
 82. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2015;128:509518.e2.
 83. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: review of data from four European countries. *Stroke Res Treat* 2017;2017:8593207.
 84. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chen TJ, Chiang CE, Chen SA. Validation of a modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Stroke* 2016;47:24622469.
 85. Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, Tuan T-C, Chen T-J, Lip GY. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:635642.
 86. Dagues N, Chao T-F, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ, Bunch TJ, Chen LY, Chen S-A, Darrieux F, de Paola A, Fauchier L, Goette A, Kalman J, Kalra L, Kim Y-H, Lane DA, Lip GYH, Lubitz SA, Marquez MF, Potpara T, Pozzer DL, Ruskin JN, Savelieva I, Teo WS, Tse H-F, Verma A, Zhang S, Chung MK, Bautista-Vargas W-F, Chiang C-E, Cuesta A, Dan G-A, Frankel DS, Guo Y, Hatala R, Lee YS, Murakawa Y, Pellegrini CN, Pinho C, Milan DJ, Morin DP, Nadalin E, Ntaios G, Prabhu MA, Proietti M, Rivard L, Valentino M, Shantsila A. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *EP Europace* 2018;20:13991421.
 87. Esato M, Chun YH, An Y, Ogawa H, Wada H, Hasegawa K, Tsuji H, Abe M, Lip GYH, Akao M. Clinical impact of asymptomatic presentation status in patients with paroxysmal and sustained atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. *Chest* 2017;152:12661275.
 88. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:393402.
 89. Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Henneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, mesenteric, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001;161:272276.
 90. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, Bergamasco L, Boffano C, Valentini MC, Cesarani F, Scaglione M. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:19901997.
 91. Garcia-Fernandez A, Roldan V, Rivera-Caravaca JM, Lip GYH, Marin F. Applicability of the modified CHA2DS2-VASc score for stroke risk stratification in Caucasian atrial fibrillation patients. *Eur J Intern Med* 2017;38:e21e22.
 92. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial fibrillation symptoms and sex, race, and psychological distress: a literature review. *J Cardiovasc Nurs* 2018;33:137143.
 93. Gomez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernandez AI, Calvo-Rojas G, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:25082521.
 94. Graves KG, May HT, Jacobs V, Bair TL, Stevens SM, Woller SC, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Mallender C, Osborn JS, Peter Weiss J, Jared Bunch T. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS2 and CHA2DS2VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *Am Heart J* 2017;188:9398.
 95. John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J* 2018;39:39583960.
 96. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiol Clin* 2016;34:279285.
 97. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:33846.
 98. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313320.
 99. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T, ATRIUM Study Group. Management of patients with atrial fibrillation by primary-care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;37:277284.
 100. Kochhauser S, Joza J, Essebag V, Proietti R, Koehler J, Tsang B, Wulffhart Z, Pantano A, Khaykin Y, Ziegler PD, Verma A. The impact of duration of atrial fibrillation recurrences on measures of health-related quality of life and symptoms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:16672.
 101. Konig S, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Seyfarth M, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Andrie R, Wetzel U, Neuser H, Wunderlich C, Kuhlen R, Tijssen JGP, Hindricks G, Bollmann A. In-hospital mortality of patients with atrial arrhythmias: insights from the German-wide Helios hospital network of 161 502 patients and 34 025 arrhythmia-related procedures. *Eur Heart J* 2018;39:39473957.
 102. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:22172228.
 103. Kupper N, van den Broek K, Haagh E, van der Voort P, Widder-shoven J, Denollet J. Type D personality affects health-related quality of life in patients with lone atrial fibrillation by increasing symptoms related to sympathetic activation. *J Psychosom Res* 2018;115:4452.
 104. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;76:914922.
 105. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Seboun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:30283035.
 106. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:17601764.

107. Lip GY, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Popescu MI, Tica O, Hellum CF, Mortensen B, Tavazzi L, Maggioni AP. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;17:2431.
108. McCabe PJ, Rhudy LM, DeVon HA. Patients' experiences from symptom onset to initial treatment for atrial fibrillation. *J Clin Nurs* 2015;24:786796.
109. McCabe PJ, Schumacher K, Barnason SA. Living with atrial fibrillation: a qualitative study. *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:336344.
110. Meyre P, Blum S, Berger S, Aeschbacher S, Schoepfer H, Briel M, Osswald S, Conen D. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2019;35:13321343.
111. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:24222434.
112. Overvad TF, Nielsen PB, Lip GY. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA2DS2-VASc score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:3741.
113. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994;89:224227.
114. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:829840.
115. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. *Cardiol Clin* 2016;34:255268.
116. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, Patel MR, Pieper KS, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Berkowitz SD, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002197.
117. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol* 2013;168:47444749.
118. Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT AF Investigators. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2016;182:135143.
119. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, Magnani JW, Fontes JD, Sinner MF, Van Gelder IC, Ellinor PT, Benjamin EJ. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state-of-the-art and future research opportunities. *Circulation* 2012;125:29332943.
120. Rienstra M, Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Van Gelder IC; RACE Investigators. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study. *Heart Rhythm* 2014;11:939945.
121. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, clinical significance, and prevention of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2017;33:15561564.
122. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Horton R, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Reddy YM, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a metaanalysis. *Heart Rhythm* 2012;9:17611768.
123. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, Lubos E, Ojeda FM, Zeller T, Munzel T, Blankenberg S, Beutel ME. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One* 2013;8:e79109.
124. Schnabel RB, Pecun L, Ojeda FM, Lucerna M, Rzayeva N, Blankenberg S, Darius H, Kotecha D, Caterina R, Kirchhof P. Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:10241030.
125. Senoo K, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Funada R, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Distribution of first-detected atrial fibrillation patients without structural heart diseases in symptom classifications. *Circ* 2012;76:10201023.
126. Serpytis R, Navickaite A, Serpytiene E, Barysiene J, Marinskis G, Jatuzis D, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Serpytis P. Impact of atrial fibrillation on cognitive function, psychological distress, quality of life, and impulsiveness. *Am J Med* 2018;131:703.e1-703e5.
127. Siontis KC, Gersh BJ, Killian JM, Noseworthy PA, McCabe P, Weston SA, Roger VL, Chamberlain AM. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm* 2016;13:14181424.
128. Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill JO; RealiseAF investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012;98:195201.
129. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;167:735742.e2.
130. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359364.
131. Streur M, Ratcliffe SJ, Ball J, Stewart S, Riegel B. Symptom clusters in adults with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Nurs* 2017;32:296303.
132. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007;132:12591264.
133. Ugowe FE, Jackson LRn. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:67.
134. Vermond RA, Crijns HJ, Tijssen JG, Alings AM, Van den Berg MP, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Rienstra M; RACE II investigators. Symptom severity is associated with cardiovascular outcome in patients with permanent atrial fibrillation in the RACE II study. *Europace* 2014;16:14171425.
135. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Psychological distress and suicidal ideation in patients with atrial fibrillation: prevalence and response to management strategy. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e005502.
136. Walters TE, Wick K, Tan G, Mearns M, Joseph SA, Morton JB, Sanders P, Bryant C, Kistler PM, Kalman JM. Symptom severity and quality of life in patients with atrial fibrillation: psychological function outweighs clinical predictors. *Int J Cardiol* 2019;279:8489.
137. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:10491056.
138. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res* 2015;105:238247.

139. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: a systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2015;191:172177.
140. Ziff OJ, Carter PR, McGowan J, Uppal H, Chandran S, Russell S, Baine KR, Potluri R. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: insights from the United Kingdom ACALM registry. *Int J Cardiol* 2018;252:117121.
141. Sepehri Shamloo A, Dages N, Mussigbrodt A, Stauber A, Kircher S, Richter S, Dinov B, Bertagnolli L, Husser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions. *Heart Lung Circ* 2020;29:6985.
142. Conen D, Rodondi N, Muller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G, Auricchio A, Hayoz D, Kobza R, Shah D, Novak J, Schlapfer J, Di Valentino M, Aeschbacher S, Blum S, Meyre P, Sticherling C, Bonati LH, Ehret G, Moutzouri E, Fischer U, Monsch AU, Stippich C, Wuerfel J, Sinnecker T, Coslovsky M, Schwenkgenks M, Kuhne M, Osswald S, Swiss AFSI. Relationships of overt and silent brain lesions with cognitive function in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:989999.
143. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:28932962.
144. Boriani G, Diemberger I, Ziacchi M, Valzania C, Gardini B, Ciaglia P, Martignani C, Biffi M. AF burden is important fact or fiction? *Int J Clin Pract* 2014;68:444452.
145. Boriani G, Pettorelli D. Atrial fibrillation burden and atrial fibrillation type: clinical significance and impact on the risk of stroke and decision making for longterm anticoagulation. *Vascu Pharmacol* 2016;83:2635.
146. Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:28402848.
147. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, Nattel S, Schotten U, Rienstra M. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:17151723.
148. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, Marin F, Morais J, Narasimhan C, Olshansky B, Pierard L, Potpara T, Sarrafzadegan N, Sliwa K, Varela G, Vilahur G, Weiss T, Boriani G, Rocca B, ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:17571758.
149. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019;140:e125e151.
150. NHFA CSANZ Atrial Fibrillation Guideline Working Group, Brieger D, Amerena J, Attia J, Bajorek B, Chan KH, Connell C, Freedman B, Ferguson C, Hall T, Haqqani H, Hendriks J, Hespe C, Hung J, Kalman JM, Sanders P, Worthington J, Yan TD, Zwar N. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Heart Lung Circ* 2018;27:12091266.
151. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, Hindricks G, Camm AJ. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2020; doi: 10.1055/s-0040-1716408.
152. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, Noseworthy PA, Perez MV, Turakhia MP, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Quality of Care and Outcomes Research, and Stroke Council. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e623e644.
153. Ziegler PD, Koehler JL, Mehra R. Comparison of continuous versus intermittent monitoring of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;3:14451452.
154. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Fauchier L, Marin F, Nabauer M, Potpara T, Dan GA, Kalarus Z, Diemberger I, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH; EORP-AF Long-Term General Registry Investigators Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) long-term general registry. *Europace* 2018;20:747757.
155. Pandey A, Kim S, Moore C, Thomas L, Gersh B, Allen LA, Kowey PR, Mahaffey KW, Hylek E, Peterson ED, Piccini JP, Fonarow GC; ORBIT-AF Investigators and Patients. Predictors and prognostic implications of incident heart failure in patients with prevalent atrial fibrillation. *JACC Heart Fail* 2017;5:4452.
156. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:15911602.
157. Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, Ezekowitz J, Alings M, Yang H, Alexander JH, Flaker G, Hanna M, Granger CB. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTO-TLE trial. *Eur Heart J* 2013;34:24642471.
158. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, Scirica BM, Huikuri H, Oto A, Crompton AE, Murphy SA, Lanz H, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation- Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e004267.
159. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Hankey GJ, Becker RC, Singer DE, Halperin JL, Hacke W, Nessel CC, Berkowitz SD, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, Piccini JP; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J* 2015;36:288296.
160. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:183187.
161. Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, Takagi D, Unoki T, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Ogawa H, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GY, Akao M. Incidence of stroke or systemic embolism in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke* 2015;46:33543361.
162. Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB, Camm AJ, Capucci A, Tieleman RG, Lip GY, Crijns HJ; Euro Heart Survey Investigators. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008;29:915922.

163. Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Sung SH, Harrison TN, Liu TI, Solomon MD. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: the KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol* 2018;3:601608.
164. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, Rudd I, Ortner A, Begley D, Leslie SJ. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2018;41:862870.
165. Nyong J, Amit G, Adler AJ, Owolabi OO, Perel P, Prieto-Merino D, Lambiase P, Casas JP, Morillo CA. Efficacy and safety of ablation for people with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012088.
166. Piccini JP, Passman R, Turakhia M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Varma N. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace* 2019;21:404413.
167. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol* 2017;106:813823.
168. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, Lau CP, Fain E, Yang S, Bailleul C, Morillo CA, Carlson M, Themeles E, Kaufman ES, Hohnloser SH; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120129.
169. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, Polovina MM, Marinkovic JM, Ostojic MC, Lip GYH. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest* 2012;141:339347.
170. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/ HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18:14551490.
171. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, Cosio FG, Valverde I, Halperin JL, Conroy JM, Al-Khatib SM, Hess PL, Kirchhof P, De Bono J, Lip GY, Banerjee A, Ruskin J, Blendea D, Camm AJ. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J* 2014;35:14481456.
172. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Chao TF, Conen D, Engdahl J, Fauchier L, Fitzmaurice DA, Friberg L, Gersh BJ, Gladstone DJ, Glotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VWY, Levin LA, Lip GYH, Lobban T, Lowrie N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini JP, Poppe K, Potpara TS, Puererfellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, Siu CW, Steinhubl S, Svendsen JH, Sventenberg E, Themistoclakis S, Tieleman RG, Turakhia MP, Tveit A, Uittenbogaart SB, Van Gelder IC, Verma A, Wachter R, Yan BP, SCREEN Collaborators AF-. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;135:18511867.
173. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, Banerjee A, Gorenk B, Brachmann J, Varma N, Glotz de Lima G, Kalman J, Claes N, Lobban T, Lane D, Lip GYH, Boriani G, ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017;19:15891623.
174. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, Green MS, Humphries KH, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Kerr CR. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14:801807.
175. Vidal-Perez R, Otero-Ravina F, Lado-Lopez M, Turrado-Turrado V, Rodriguez-Moldes E, Gomez-Vazquez JL, de Frutos-de Marcos C, de Blas-Abad P, Besada-Gesto R, Gonzalez-Juanatey JR; BARBANZA Investigators. The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza) study. *Int J Cardiol* 2013;168:21462152.
176. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725731.
177. Hobbelt AH, Spronk HM, Crijns H, Ten Cate H, Rienstra M, Van Gelder IC. Prethrombotic state in young very low-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:19901992.
178. Habibi M, Samiei S, Ambale Venkatesh B, Opdahl A, Helle-Valle TM, Zareian M, Almeida AL, Choi EY, Wu C, Alonso A, Heckbert SR, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac magnetic resonance-measured left atrial volume and function and incident atrial fibrillation: results from MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004299.
179. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS; ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014;129:20942099.
180. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:756765.
181. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:22392251.
182. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:806817.
183. Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thromb Haemostasis* 2014;112:276286.
184. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281393.
185. Welton NJ, McAleenan A, Thom HH, Davies P, Hollingworth W, Higgins JP, Okoli G, Sterne JA, Feder G, Eaton D, Hingorani A, Fawsitt C, Lobban T, Bryden P, Richards A, Sofat R. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1236.
186. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, Ariniello LM, Mehta RR, Ebner GS, Carter C, Baca-Motes K, Felicione E, Sarich T, Topol EJ. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mSToPS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:146155.
187. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, Freedman B, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Bustamante A, Casadei B, Crijns H, Doehner W, Engstrom G, Fauchier L, Friberg L, Gladstone DJ, Glotzer TV, Goto S, Hankey GJ, Harbison JA, Hobbs FDR, Johnson LSB, Kamel H, Kirchhof P, Korompoki E, Krieger DW, Lip GYH, Lochen ML, Mairesse GH, Montaner J, Neubeck L, Ntaios G, Piccini JP, Potpara TS, Quinn TJ, Reiffel JA, Ribeiro ALP, Rienstra M, Rosenqvist M, Sakis T, Sinner MF, Svendsen JH, Van Gelder IC, Wachter R, Wijeratne T, Yan B. Searching for atrial fibrillation poststroke: a white paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2019;140:18341850.
188. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, Chan SC, Chan LH, Lam KM, Lau HW, Ng CM, Tai LY, Yip KW, To OTL, Freedman B, Poh YC, Poh MZ. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J Am Heart Assoc* 2018;7.

189. Orchard J, Lowres N, Freedman SB, Ladak L, Lee W, Zwar N, Peiris D, Kamaladasa Y, Li J, Neubeck L. Screening for atrial fibrillation during influenza vaccinations by primary care nurses using a smartphone electrocardiograph (iECG): a feasibility study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1320.
190. Lampert R. Screening for atrial fibrillation using smartphone-based technology and layperson volunteers: high-tech meets community participatory research for the best of both worlds. *Heart Rhythm* 2018;15:13121313.
191. Lahdenoja O, Hurnanen T, Iftikhar Z, Nieminen S, Knuutila T, Saraste A, Kiviniemi T, Vasankari T, Airaksinen J, Pankaala M, Koivisto T. Atrial fibrillation detection via accelerometer and gyroscope of a smartphone. *IEEE J Biomed Health Inform* 2018;22:108118.
192. Freedman B. Screening for atrial fibrillation using a smartphone: is there an app for that? *J Am Heart Assoc* 2016;5.
193. Chan NY, Choy CC. Screening for atrial fibrillation in 13 122 Hong Kong citizens with smartphone electrocardiogram. *Heart* 2017;103:2431.
194. Chan PH, Wong CK, Poh YC, Pun L, Leung WW, Wong YF, Wong MM, Poh MZ, Chu DW, Siu CW. Diagnostic performance of a smartphone-based photoplethysmographic application for atrial fibrillation screening in a primary care setting. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
195. Brasier N, Raichle CJ, Dorr M, Becke A, Nohturfft V, Weber S, Bulacher F, Salomon L, Noah T, Birkemeyer R, Eckstein J. Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: first prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace* 2019;21:4147.
196. Tison GH, Sanchez JM, Ballinger B, Singh A, Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Lee ES, Fan SM, Gladstone RA, Mikell C, Sohonji N, Hsieh J, Marcus GM. Passive detection of atrial fibrillation using a commercially available smartwatch. *JAMA Cardiol* 2018;3:409416.
197. Li KHC, White FA, Tipoe T, Liu T, Wong MC, Jesuthasan A, Baranchuk A, Tse G, Yan BP. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e11606.
198. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolksi K, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:23812388.
199. Wasserlauf J, You C, Patel R, Valys A, Albert D, Passman R. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006834.
200. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, Carter RE, Yao X, Rabinstein AA, Erickson BJ, Kapa S, Friedman PA. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* 2019;394:861867.
201. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, Rumsfeld JS, Russo AM, Hills MT, Granger CB, Mahaffey KW, Perez MV. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: the Apple Heart Study. *Am Heart J* 2019;207:6675.
202. Guo Y, Wang H, Zhang H, Liu T, Liang Z, Xia Y, Yan L, Xing Y, Shi H, Li S, Liu Y, Liu F, Feng M, Chen Y, Lip GYH; MAFA II Investigators. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:23652375.
203. Harris K, Edwards D, Mant J. How can we best detect atrial fibrillation? *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42 Suppl 18:522.
204. Wiesel J, Wiesel D, Suri R, Messineo FC. The use of a modified sphygmomanometer to detect atrial fibrillation in outpatients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:639643.
205. Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. *Am J Hypertens* 2009;22:848852.
206. Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, Nasothimiou EG, Kyriakidis M. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens* 2009;23:654658.
207. Willits I, Keltie K, Craig J, Sims A. WatchBP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: aNICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2014;12:255265.
208. Desteghe L, Raymaekers Z, Lutin M, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Vanduyhoven P, Dendale P, Heidbuchel H. Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting. *Europace* 2017;19:2939.
209. Kaasenbrood F, Hollander M, Rutten FH, Gerhards LJ, Hoes AW, Tieleman RG. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, singlelead electrocardiogram device during influenza vaccination. *Europace* 2016;18:15141520.
210. Wiesel J, Abraham S, Messineo FC. Screening for asymptomatic atrial fibrillation while monitoring the blood pressure at home: trial of regular versus irregular pulse for prevention of stroke (TRIPPS 2.0). *Am J Cardiol* 2013;111:15981601.
211. Jacobs MS, Kaasenbrood F, Postma MJ, van Hulst M, Tieleman RG. Cost-effectiveness of screening for atrial fibrillation in primary care with a handheld, single-lead electrocardiogram device in the Netherlands. *Europace* 2018;20:1218.
212. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, Bennett AA, Briffa T, Bauman A, Martinez C, Wallenhorst C, Lau JK, Brieger DB, Sy RW, Freedman SB. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemostasis* 2014;111:11671176.
213. William AD, Kanbour M, Callahan T, Bhargava M, Varma N, Rickard J, Saliba W, Wolksi K, Hussein A, Lindsay BD, Wazni OM, Tarakji KG. Assessing the accuracy of an automated atrial fibrillation detection algorithm using smartphone technology: the iREAD Study. *Heart Rhythm* 2018;15:15611565.
214. Nemati S, Ghassemi MM, Ambai V, Isakadze N, Levantsevych O, Shah A, Clifford GD. Monitoring and detecting atrial fibrillation using wearable technology. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016;2016:33943397.
215. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, Jeskowiak I, Lip G, Ponikowski P. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0213198.
216. Orchard J, Lowres N, Neubeck L, Freedman B. Atrial fibrillation: is there enough evidence to recommend opportunistic or systematic screening? *Int J Epidemiol* 2018;47:1361.
217. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP Study. *Circulation* 2015;131:21762184.
218. Halcox JJP, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gavenor MB. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017;136:17841794.
219. Turakhia MP, Shafrin J, Bogner K, Goldman DP, Mendys PM, Abdulsattar Y, Wiederkehr D, Trocio J. Economic burden of undiagnosed nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015;116:733739.
220. Fay MR, Fitzmaurice DA, Freedman B. Screening of older patients for atrial fibrillation in general practice: current evidence and its implications for future practice. *Eur J Gen Pract* 2017;23:246253.
221. Boriani G, Valzania C, Biffi M, Diemberger I, Ziacchi M, Martignani C. Asymptomatic lone atrial fibrillation: how can we detect the arrhythmia? *Curr Pharm Des* 2015;21:659666.
222. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, ix-x, 174.

223. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman-Kull V, Levin LA. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace* 2015;17:10231029.
224. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemostasis* 2013;110:213222.
225. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013;127:930937.
226. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, West TM, De Melis M, Sepsi M, Gasparini M, Lewalter T, Camm JA, Singer DE. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke prevention Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014;35:508516.
227. Lowres N, Krass I, Neubeck L, Redfern J, McLachlan AJ, Bennett AA, Freedman SB. Atrial fibrillation screening in pharmacies using an iPhone ECG: a qualitative review of implementation. *Int J Clin Pharm* 2015;37:1111120.
228. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16:965972.
229. De With RR, Rienstra M, Smit MD, Weijs B, Zwartkruis VW, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Brugemann J, Geelhoed B, Hillege HL, Tukkie R, Hemels ME, Tieleman RG, Rancho AV, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace* 2019;21:563571.
230. Schnabel RB, Pecun L, Rzayeva N, Lucerna M, Purmah Y, Ojeda FM, De Caterina R, Kirchhof P. Symptom burden of atrial fibrillation and its relation to interventions and outcome in Europe. *J Am Heart Assoc* 2018;7.
231. Bjo'rkenheim A, Brandes A, Magnuson A, Chemnitz A, Svedberg L, Edvardsson N, Poc, i D. Assessment of atrial fibrillation specific symptoms before and 2 years after atrial fibrillation ablation: do patients and physicians differ in their perception of symptom relief? *JACC: Clinical Electrophysiology* 2017;3:11681176.
232. Sandhu RK, Smigorowsky M, Lockwood E, Savu A, Kaul P, McAlister FA. Impact of electrical cardioversion on quality of life for the treatment of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2017;33:450455.
233. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:18611872.
234. Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol* 2015;199:121125.
235. Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:24982505.
236. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Jr., Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934941.
237. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, Arribas F, Fernandez-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matia R, Perez-Villacastin J, Guerra JM, Avila P, Lopez-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J; SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35:501507.
238. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, De Sanctis V, Pappalardo A, Laurenzi F, Avella A, Casella M, Dello Russo A, Romeo F, Pelargonio G, Tondo C. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:2228.
239. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333340.
240. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:26342640.
241. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A; RAAFT Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692700.
242. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hattikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:15871595.
243. Pokorney SD, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Gersh BJ, Mahaffey KW, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2017;185:5966.
244. Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Khaykin Y, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Verma A. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial. *Can J Cardiol* 2013;29:12111217.
245. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Bruggemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC; RACE Investigators. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J* 2018;39:29872996.
246. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lonnerholm S, Hoglund N, Mortzell D. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:10591068.
247. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019.
248. Gaita F, Scaglione M, Battaglia A, Matta M, Gallo C, Galata M, Caponi D, Di Donna P, Anselmino M. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of followup? *Europace* 2018;20:443450.
249. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, Lederlin M, Mondillo S, Edvardsen T, Sitges M, Grapsa J, Garbi M, Senior R, Gimelli A, Potpara TS, Van Gelder IC, Gorennek B, Mabo P, Lancellotti P, Kuck KH, Popescu BA, Hindricks G, Habib G, Cardim NM, Cosyns B, Delgado V, Haugaa KH, Muraru D, Neman K, Boriani G, Cohen A. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evalu-

- ation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:355383.
250. Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, Marrouche N, Bax JJ. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage: AF and stroke implications. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:31573172.
 251. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, Blauer JJ, Rao SN, DiBella EV, Segerson NM, Daccarett M, Windfelder J, McGann CJ, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:17581767.
 252. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Massoni A, Natali BM, Focardi M, Tacchini D, Geyer A, Curci V, Di Tommaso C, Lisi G, Maccherini M, Chiavarelli M, Massetti M, Tanganeli P, Mondillo S. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2013;111:595601.
 253. Nakamori S, Nezafat M, Ngo LH, Manning WJ, Nezafat R. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7.
 254. Murphy A, Banerjee A, Breithardt G, Camm AJ, Commerford P, Freedman B, Gonzalez-Hermosillo JA, Halperin JL, Lau CP, Perel P, Xavier D, Wood D, Jouven X, Morillo CA. The World Heart Federation roadmap for nonvalvular atrial fibrillation. *Glob Heart* 2017;12:273284.
 255. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:1285.
 256. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment? *BMJ* 1999;319:780782.
 257. Lane DA, Aguinaga L, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Dan GA, Hills MT, Hylek EM, LaHaye SA, Lip GY, Lobban T, Mandrola J, McCabe PJ, Pedersen SS, Pisters R, Stewart S, Wood K, Potpara TS, Gorenek B, Conti JB, Keegan R, Power S, Hendriks J, Ritter P, Calkins H, Viola F, Hurwitz J. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2015;17:17471769.
 258. Bergtun S, Oterhals K, Fridlund B. Patients' experiences 1-6 months after atrial fibrillation ablation: an holistic perspective. *J Adv Nurs* 2019;75:150160.
 259. Borg Xuereb C, Shaw RL, Lane DA. Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: a multiperspective IPA design. *Psychol Health* 2016;31:436455.
 260. Loewen PS, Ji AT, Kapanen A, McClean A. Patient values and preferences for antithrombotic therapy in atrial fibrillation. A narrative systematic review. *Thromb Haemost* 2017;117:10071022.
 261. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, Ting HH, McLeod CJ, Montori VM. Shared decision making in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation* 2014;129:704710.
 262. Bajorek BV, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM, Krass I. Management of warfarin in atrial fibrillation: views of health professionals, older patients and their carers. *Med J Aust* 2007;186:175180.
 263. Hess EP, Knoedler MA, Shah ND, Kline JA, Breslin M, Branda ME, Pencille LJ, Asplin BR, NestlerDM, Sadosty AT, Stiell IG, Ting HH, Montori VM. The chest pain choice decision aid: a randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:251259.
 264. Lane DA, Meyerhoff J, Rohner U, Lip GYH. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: results of a conjoint analysis. *Clin Cardiol* 2018;41:855861.
 265. Lindberg T, Sanmartin Berglund J, Elmstahl S, Bohman DM. Older individuals' need for knowledge and follow-up about their chronic atrial fibrillation, lifelong medical treatment and medical controls. *Scand J Caring Sci* 2017;31:10221030.
 266. Palacio AM, Kirolos I, Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:133138.
 267. Lane DA, Lip GY. Patient's values and preferences for stroke prevention in atrial fibrillation: balancing stroke and bleeding risk with oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2014;111:381383.
 268. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, McLeod S, Bhatnagar N, Guyatt GH. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e1Se23S.
 269. Desteghe L, Engelhard L, Raymaekers Z, Kluts K, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Dendale P, Heidbuchel H. Knowledge gaps in patients with atrial fibrillation revealed by a new validated knowledge questionnaire. *Int J Cardiol* 2016;223:906914.
 270. Frankel DS, Parker SE, Rosenfeld LE, Gorelick PB. HRS/NSA 2014 Survey of atrial fibrillation and stroke: gaps in knowledge and perspective, opportunities for improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:1691700.
 271. Lane DA, Ponsford J, Shelley A, Sirpal A, Lip GY. Patient knowledge and perceptions of atrial fibrillation and anticoagulant therapy: effects of an educational intervention programme. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int J Cardiol* 2006;110:354358.
 272. McCabe PJ, Schad S, Hampton A, Holland DE. Knowledge and self-management behaviors of patients with recently detected atrial fibrillation. *Heart Lung* 2008;37:7990.
 273. Ihara M, Washida K. Linking atrial fibrillation with Alzheimer's disease: epidemiological, pathological, and mechanistic evidence. *J Alzheimers Dis* 2018;62:6172.
 274. Lip GYH, Lane DA, Sarwar S. Streamlining primary and secondary care management pathways for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017;38:29802982.
 275. Guo Y, Lane DA, Wang L, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: the mAFA (mAF-App) II randomised trial. *Int J Clin Pract* 2019:e13352.
 276. Franchi C, Antoniazzi S, Ardoino I, Proietti M, Marcucci M, Santalucia P, Monzani V, Mannucci PM, Nobili A, Collaborators S-A. Simulation-based education for physicians to increase oral anticoagulants in hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2019;132:e634e647.
 277. Vinereanu D, Lopes RD, Bahit MC, Xavier D, Jiang J, Al-Khalidi HR, He W, Xian Y, Ciobanu AO, Kamath DY, Fox KA, Rao MP, Pokorney SD, Berwanger O, Tajer C, de Barros ESPGM, Roettig ML, Huo Y, Granger CB; IMPACT-AF Investigators. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, clusterrandomised trial. *Lancet* 2017;390:17371746.
 278. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;117:209218.
 279. Parimbelli E, Sacchi L, Budasu R, Napolitano C, Peleg M, Quagliani S. The role of nurses in e-health: the MobiGuide project experience. *Stud Health Technol Inform* 2016;225:153157.
 280. Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile health technology for atrial fibrillation management integrating decision support, education, and patient involvement: mAF App trial. *Am J Med* 2017;130:13881396.e6.
 281. Kotecha D, Chua WWL, Fabritz L, Hendriks J, Casadei B, Schotten U, Vardas P, Heidbuchel H, Dean V, Kirchhof P, European So-

- ciety of Cardiology (ESC) Atrial Fibrillation Guidelines Taskforce, the CATCH ME consortium, and the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Society of Cardiology smartphone and tablet applications for patients with atrial fibrillation and their health care providers. *Europace* 2018;20:225233.
282. Lee J-A, Evangelista LS, Moore AA, Juth V, Guo Y, Gago-Masague S, Lem CG, Nguyen M, Khatibi P, Baje M, Amin AN. Feasibility study of a mobile health intervention for older adults on oral anticoagulation therapy. *Gerontol Geriatr Med* 2016;2. doi:10.1177/2333721416672970. Published 2016 Oct 7.
283. Stephan LS, Dytz Almeida E, Guimarães RB, Ley AG, Mathias RG, Assis MV, Leiria TL. Processes and recommendations for creating mHealth apps for low-income populations. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017;5:e41.
284. Clarkesmith DE, Pattison HM, Khaing PH, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD008600.
285. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor AM, Biggs J, Drake E, Yetisir E, Hart RG. A patient decision aid regarding antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:737743.
286. McAlister FA, Man-Son-Hing M, Straus SE, Ghali WA, Anderson D, Majumdar SR, Gibson P, Cox JL, Fradette M; Decision Aid in Atrial Fibrillation Investigators. Impact of a patient decision aid on care among patients with nonvalvular atrial fibrillation: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2005;173:496501.
287. Thomson RG, Eccles MP, Steen IN, Greenaway J, Stobbart L, Murtagh MJ, May CR. A patient decision aid to support shared decision-making on antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: randomised controlled trial. *Qual Saf Health Care* 2007;16:216223.
288. Eckman MH, Costea A, Attari M, Munjal J, Wise RE, Knochelmann C, Flaherty ML, Baker P, Ireton R, Harnett BM, Leonard AC, Steen D, Rose A, Kues J. Shared decision-making tool for thromboprophylaxis in atrial fibrillation: a feasibility study. *Am Heart J* 2018;199:1321.
289. Eckman MH, Lip GY, Wise RE, Speer B, Sullivan M, Walker N, Kissela B, Flaherty ML, Kleindorfer D, Baker P, Ireton R, Hoskins D, Harnett BM, Aguilar C, Leonard AC, Arduser L, Steen D, Costea A, Kues J. Impact of an atrial fibrillation decision support tool on thromboprophylaxis for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2016;176:1727.
290. Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). *PLoS Med* 2018;15:e1002528.
291. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros ESPGM, Atar D, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic risk factors for stroke and outcomes in patients with atrial fibrillation anticoagulated with apixaban or warfarin. *Stroke* 2017;48:32663273.
292. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, Vrijhoef HJ, Prins MH, Pisters R, Pison LA, Blaauw Y, Tieleman RG. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:26922699.
293. Stewart S, Ball J, Horowitz JD, Marwick TH, Mahadevan G, Wong C, Abhayaratna WP, Chan YK, Esterman A, Thompson DR, Scuffham PA, Carrington MJ. Standard versus atrial fibrillation-specific management strategy (SAFETY) to reduce recurrent admission and prolong survival: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:775784.
294. Carter L, Gardner M, Magee K, Fearon A, Morgulis I, Doucette S, Sapp JL, Gray C, Abdelwahab A, Parkash R. An integrated management approach to atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
295. Wijtvet E, Tieleman RG, van Gelder IC, Pluymaekers NAHA, Rienstra M, Folkeringa RJ, Bronzwaer P, Elvan A, Elders J, Tukkie R, Luermans JGLM, Van Asselt ADIT, Van Kuijk SMJ, Tijssen JG, Crijns HJGM; RACE Investigators. Nurse-led vs. usual-care for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2020;41:634641.
296. Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, Lau DH, Sanders P, Hendriks JML. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;103:19471953.
297. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 2011;6:42.
298. Lip GYH, Lane DA, Potpara TS. Innovative strategies to improve adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:14041406.
299. Seligman WH, Das-Gupta Z, Jobi-Odeneye AO, Arbelo E, Banerjee A, Bollmann A, Caffrey-Armstrong B, Cehic DA, Corbalaan R, Collins M, Dandamudi G, Dorairaj P, Fay M, Van Gelder IC, Goto S, Granger CB, Gyorgy B, Healey JS, Hendriks JM, Hills MT, Hobbs FDR, Huisman MV, Koplan KE, Lane DA, Lewis WR, Lobban T, Steinberg BA, McLeod CJ, Moseley S, Timmis A, Yutao G, Camm AJ. Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group. *Eur Heart J* 2020;41:11321140.
300. Dobler CC, Harb N, Maguire CA, Armour CL, Coleman C, Murad MH. Treatment burden should be included in clinical practice guidelines. *BMJ* 2018;363:k4065.
301. Eton DT, Ramalho de Oliveira D, Egginton JS, Ridgeway JL, Odell L, May CR, Montori VM. Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: a qualitative study. *Patient Relat Outcome Meas* 2012;3:3949.
302. Tran VT, Montori VM, Eton DT, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med* 2012;10:68.
303. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20:479482.
304. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:331342.
305. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:18361841.
306. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177186.
307. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ* 2009;339:b2803.
308. Wilcox AR, Dragnev MC, Darcey CJ, Siegel CA. A new tool to measure the burden of Crohn's disease and its treatment: do patient and physician perceptions match? *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:645650.
309. Bohlen K, Scoville E, Shippee ND, May CR, Montori VM. Overwhelmed patients: a videographic analysis of how patients with type 2 diabetes and clinicians articulate and address treatment burden during clinical encounters. *Diabetes Care* 2012;35:4749.
310. Buffel du Vaure C, Ravaud P, Baron G, Barnes C, Gilberg S, Boutron I. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010119.
311. Potpara TS, Mihajlovic M, Zec N, Marinkovic M, Kovacevic V, Simic J, Kocijancic A, Vajagic L, Jotic A, Mujovic N, Stankovic G.

- Self-reported treatment burden in patients with atrial fibrillation: quantification, major determinants and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace* 2020; doi:10.1093/europace/eaau210.
312. Tran VT, Harrington M, Montori VM, Barnes C, Wicks P, Ravaud P. Adaptation and validation of the Treatment Burden Questionnaire (TBQ) in English using an internet platform. *BMC Med* 2014;12:109.
 313. Steinberg BA, Dorian P, Anstrom KJ, Hess R, Mark DB, Noseworthy PA, Spertus JA, Piccini JP. Patient-reported outcomes in atrial fibrillation research: results of a Clinicaltrials.gov analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:599605.
 314. Calvert M, Kyte D, Price G, Valderas JM, Hjollund NH. Maximising the impact of patient reported outcome assessment for patients and society. *BMJ* 2019;364:k5267.
 315. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med* 2017;377:13091312.
 316. Van Der Wees PJ, Nijhuis-Van Der Sanden MW, Ayanian JZ, Black N, Westert GP, Schneider EC. Integrating the use of patient-reported outcomes for both clinical practice and performance measurement: views of experts from 3 countries. *Milbank Q* 2014;92:754775.
 317. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, Hills MT, Hindricks G, Kusumoto FM, Lane DA, Lau DH, Lettino M, Lip GYH, Lobban T, Pak H-N, Potpara T, Saenz LC, Van Gelder IC, Varosy P, Gale CP, Dagues N. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Task Force for the development of quality indicators in Atrial Fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) and of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2020;doi:10.1093/europace/eaau253.
 318. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:627628.
 319. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;131:13591366.e6.
 320. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;19:16951703.
 321. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;94:12611267.
 322. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHEROAF study. *Am J Med* 2019;132:856861.
 323. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, Wen J, Xing Y, Wu F, Xia Y, Liu T, Wu F, Liang Z, Liu F, Zhao Y, Li R, Li X, Zhang L, Guo J, Burnside G, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:15231534.
 324. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:22892304.
 325. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hrynkiwicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASc score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? *Am J Cardiol* 2015;116:17811788.
 326. Atrial Fibrillation Investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998;158:13161320.
 327. Ntaios G, Lip GY, Lambrou D, Papavasileiou V, Manios E, Milonidis H, Spengos K, Makaritsis K, Vemmos K. Leukoaraiosis and stroke recurrence risk in patients with and without atrial fibrillation. *Neurology* 2015;84:12131219.
 328. Esteve-Pastor MA, Roldan V, Rivera-Caravaca JM, Ramirez-Macias I, Lip GYH, Marin F. The use of biomarkers in clinical management guidelines: a critical appraisal. *Thromb Haemost* 2019;119:19011919.
 329. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem* 2017;63:152164.
 330. Yaghi S, Kamel H. Stratifying stroke risk in atrial fibrillation: beyond clinical risk scores. *Stroke* 2017;48:26652670.
 331. Ioannou A, Papageorgiou N, Falconer D, Rehal O, Sewart E, Zacharia E, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. *Curr Med Chem* 2019;26:803823.
 332. Sepehri Shamloo A, Bollmann A, Dagues N, Hindricks G, Arya A. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. *Clin Res Cardiol* 2020;109:957966.
 333. Decker JJ, Norby FL, Rooney MR, Soliman EZ, Lutsey PL, Pankow JS, Alonso A, Chen LY. Metabolic syndrome and risk of ischemic stroke in atrial fibrillation: ARIC Study. *Stroke* 2019;50:30453050.
 334. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263272.
 335. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, Fauchier L. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail* 2012;14:295301.
 336. Jung H, Sung JH, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:24092411.
 337. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study. *Chest* 2019;155:354363.
 338. Kim D, Yang PS, Kim TH, Jang E, Shin H, Kim HY, Yu HT, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:12331245.
 339. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Stroke* 2015;46:14350.
 340. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, Larsen TB. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Stroke* 2015;46:216874.
 341. Lip GYH, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015;147:11031110.
 342. Fangel MV, Nielsen PB, Larsen TB, Christensen B, Overvad TF, Lip GYH, Goldhaber SZ, Jensen MB. Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;268:137142.
 343. Chao TF, Liu CJ, Liao JN, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation* 2016;133:15401547.
 344. Bronnum Nielsen P, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Rasmussen LH, Lip GYH. Intracranial hemorrhage and sub-

- sequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Chest* 2015;147:16511658.
345. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study. *Circulation* 2015;132:517525.
346. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation: a nation-wide database analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:292295.
347. Anandasundaram B, Lane DA, Apostolakis S, Lip GY. The impact of atherosclerotic vascular disease in predicting a stroke, thromboembolism and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2013;11:975987.
348. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012;33:15001510.
349. Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, Kristensen SD, Botker HE, Lip GYH, Maeng M. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost* 2018;118:21622170.
350. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol* 1998;31:16221626.
351. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Age threshold for ischemic stroke risk in atrial fibrillation. *Stroke* 2018;49:18721879.
352. Chao TF, Wang KL, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chung FP, Liao JN, Chen TJ, Chiang CE, Lip GY, Chen SA. Age threshold for increased stroke risk among patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study from Taiwan. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:13391347.
353. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation* 2018;137:832840.
354. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J* 2019;40:12941302.
355. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, Valdes M, Vicente V, Lip GYH, Marin F. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC-Stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc* 2017;6: pii: JAHA.117.006490. doi: 10.1161/JAHA.117.006490.
356. Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:30503065.
357. Wu VC, Wu M, Aboyans V, Chang SH, Chen SW, Chen MC, Wang CL, Hsieh IC, Chu PH, Lin YS. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:534540.
358. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, Lindback J, Oldgren J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA2 DS2 -VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:10031009.
359. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
360. Overvad TF, Potpara TS, Nielsen PB. Stroke risk stratification: CHA2DS2-VA or CHA2DS2-VASc? *Heart Lung Circ* 2019;28:e14e15.
361. Nielsen PB, Overvad TF. Female sex as a risk modifier for stroke risk in atrial fibrillation: using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for stroke risk stratification in atrial fibrillation: a note of caution. *Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710014. Epub ahead of print.
362. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V, Basili S, Lip GYH, Nobili A, Roncaglioni MC. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol* 2018;269:182191.
363. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297306.
364. Poli M, Philip P, Taillard J, Debruxelles S, Renou P, Orgogozo JM, Rouanet F, Sibon I. Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study. *Sleep Med* 2017;30:251254.
365. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, Fox KAA, Gao H, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Pieper K, Turpie AGG, van Eickels M, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018;13:e0191592.
366. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:640.e9-17.
367. Lip GY, Lane D, Van Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006;37:22942300.
368. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Kayani G, Oto A, Mantovani LG, Misselwitz F, Piccini JP, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK; GARFIELDAF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open* 2017;7:e017157.
369. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, Hong K. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;227:436442.
370. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, Fang MC, Pomernacki NK, Udaltsova N, Reynolds K, Go AS. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000250.
371. Graves KG, May HT, Knowlton KU, Muhlestein JB, Jacobs V, Lappe DL, Anderson JL, Horne BD, Bunch TJ. Improving CHA2DS2-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2018;5:e000907.
372. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:158290.
373. Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindback J, Granger CB, Alexander JH, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC stroke score over time. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
374. Oldgren J, Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L; RE-LY and ARISTOTLE Investigators. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation. *Circulation* 2016;134:16971707.
375. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E, Morrow DA. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation* 2019;139:760771.

376. Rivera-Caravaca JM, Marin F, Vilchez JA, Galvez J, Esteve-Pastor MA, Vicente V, Lip GYH, Roldan V. Refining stroke and bleeding prediction in atrial fibrillation by adding consecutive biomarkers to clinical risk scores. *Stroke* 2019;50:13721379.
377. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GY. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. *Thromb Haemost* 2017;117:18481858.
378. Shin SY, Han SJ, Kim JS, Im SI, Shim J, Ahn J, Lee EM, Park YM, Kim JH, Lip GYH, Lim HE. Identification of markers associated with development of stroke in 'clinically low-risk' atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012697.
379. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Age threshold for the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: insights into the optimal assessment of age and incident comorbidities. *Eur Heart J* 2019;40:15041514.
380. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;6:27410.
381. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanov F, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke* 2016;47:18311836.
382. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:122132.
383. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischaemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2018;118:12961304.
384. Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2019;170:663664.
385. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of 'truly low' thromboembolic risk in patients initially diagnosed with 'lone' atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:319326.
386. Weijs B, Dudink E, de Vos CB, Limantoro I, Tieleman RG, Pisters R, Cheriex EC, Luermans J, Crijns H. Idiopathic atrial fibrillation patients rapidly outgrow their low thromboembolic risk: a 10-year follow-up study. *Neth Heart J* 2019;27:487497.
387. Chao TF, Liao JN, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost* 2019;119:11621170.
388. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;118:21712187.
389. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost* 2018;118:768777.
390. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677685.
391. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713719.
392. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395401.
393. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:32583264.
394. Rohla M, Weiss TW, Pecun L, Patti G, Siller-Matula JM, Schnabel RB, Schilling R, Kotecha D, Lucerna M, Huber K, De Caterina R, Kirchhof P. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *BMJ Open* 2019;9:e022478.
395. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:10931100.
396. Mori N, Sotomi Y, Hirata A, Hirayama A, Sakata Y, Higuchi Y. External validation of the ORBIT bleeding score and the HAS-BLED score in nonvalvular atrial fibrillation patients using direct oral anticoagulants (Asian data from the DIRECT registry). *Am J Cardiol* 2019;124:10441048.
397. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Kent DM, Shah ND, Abraham NS, Noseworthy PA. Comparison of the CHA2DS2-VASc, CHADS2, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA risk scores in predicting non-vitamin K antagonist oral anticoagulants-associated bleeding in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;120:15491556.
398. Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, Holst R, Halvorsen S. New score for assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation treated with NOACs. *Open Heart* 2018;5:e000931.
399. Thomas MR, Lip GY. Novel risk markers and risk assessments for cardiovascular disease. *Circ Res* 2017;120:133149.
400. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res* 2019;115:3145.
401. Ban N, Siegfried CJ, Lin JB, Shui YB, Sein J, Pita-Thomas W, Sene A, Santeford A, Gordon M, Lamb R, Dong Z, Kelly SC, Cavalli V, Yoshino J, Apte RS. GDF15 is elevated in mice following retinal ganglion cell death and in glaucoma patients. *JCI Insight* 2017;2:pii: 91455. doi: 10.1172/jci.insight.91455.
402. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:23022311.
403. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdes M, Marin F, Lip GYH. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2017;117:18481858.
404. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;40:277284.
405. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:555561.

406. Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, Cui Y. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:791801.
407. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016;14:17111714.
408. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;254:157161.
409. Guo Y, Zhu H, Chen Y, Lip GYH. Comparing bleeding risk assessment focused on modifiable risk factors only versus validated bleeding risk scores in atrial fibrillation. *Am J Med* 2018;131:185192.
410. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Shantsila A, Roldan V, Lip GYH, Marin F. Assessing bleeding risk in atrial fibrillation patients: comparing a bleeding risk score based only on modifiable bleeding risk factors against the HAS-BLED score. The AMADEUS trial. *Thromb Haemost* 2017;117:22612266.
411. Guo Y, Lane DA, Chen Y, Lip GYH; mAF-App II Trial investigators. Regular bleeding risk assessment associated with reduction in bleeding outcomes: the mAFA-II randomized trial. *Am J Med* 2020;pii: S0002-9343(20)30274-6.
412. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857867.
413. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;110:10871107.
414. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:8491.
415. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res* 2018;167:113118.
416. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, Graham J. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use—learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:150159.
417. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:15551563.
418. Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:150152.
419. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:11391151.
420. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883891.
421. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981992.
422. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:20932104.
423. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955962.
424. Wang KL, Lip GY, Lin SJ, Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in Asian patients with nonvalvular atrial fibrillation: meta-analysis. *Stroke* 2015;46:25552561.
425. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806817.
426. Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2016;116:754763.
427. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Zint K, Elsaesser A, Lu S, Bartels DB, Lip GYH; GLORIAAF Investigators. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J* 2018;198:5563.
428. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:11451153.
429. Martinez CAA, Lanus F, Radaideh G, Kharabsheh SM, Lamblet M, Viaud MAL, Ziadeh NS, Turpie AGG; XANTUS Investigators. XANTUS-EL: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. *Egypt Heart J* 2018;70:307313.
430. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Lip GYH. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017;117:10721082.
431. Lee SR, Choi EK, Han KD, Jung JH, Oh S, Lip GYH. Edoxaban in Asian patients with atrial fibrillation: effectiveness and safety. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:838853.
432. Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:10571069.
433. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Oral anticoagulation

- in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2018;138:3747.
434. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37:412419.
 435. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:15191529.
 436. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:25972604.
 437. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:27792790.
 438. ACTIVE Writing Group 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;367:19031912.
 439. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:20662078.
 440. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631638.
 441. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493503.
 442. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:602606.
 443. Verheugt FWA, Gao H, Al Mahmeed W, Ambrosio G, Angchaisuksiri P, Atar D, Bassand JP, Camm AJ, Cools F, Eikelboom J, Kayani G, Lim TW, Misselwitz F, Pieper KS, van Eickels M, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Characteristics of patients with atrial fibrillation prescribed antiplatelet monotherapy compared with those on anticoagulants: insights from the GARFIELD-AF registry. *Eur Heart J* 2018;39:464473.
 444. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534542.
 445. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720729.
 446. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:112.
 447. Holmes DR, Jr., Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:26142623.
 448. Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:25512556.
 449. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, on behalf of the EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *Eur Heart J* 2016;37:24652474.
 450. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, Gori T, Meincke F, Protopopov AV, Betts T, Foley D, Sievert H, Mazzone P, De Potter T, Vireca E, Stein K, Bergmann MW, for the EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year followup outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm* 2017;14:13021308.
 451. Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, Hoosien M, Shah N, Singh V, Grover P, Savani GT, Panaich SS, Rathod A, Patel N, Arora S, Bhalara V, Coffey JO, O'Neill W, Makkari R, Grines CL, Schreiber T, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Utilization and adverse outcomes of percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation in the United States: influence of hospital volume. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:4248.
 452. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongioni MG, Blomstrom-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee EHRA. Left atrial appendage closure-indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2015;17:642646.
 453. Price MJ, Gibson DN, Yakubov SJ, Schultz JC, Di Biase L, Natale A, Burkhardt JD, Pershad A, Byrne TJ, Gidney B, Aragon JR, Goldstein J, Moulton K, Patel T, Knight B, Lin AC, Valderrabano M. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the US transcatheter LAA ligation consortium. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:565572.
 454. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, Fatemi M, Franceschi F, Guedeny P, Jacon P, Paziand O, Venier S, Deharo JC, Gras D, Klug D, Mansourati J, Montalescot G, Piot O, Defaye P. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:15281536.
 455. Lakkireddy D, Afzal MR, Lee RJ, Nagaraj H, Tschopp D, Gidney B, Ellis C, Altman E, Lee B, Kar S, Bhadwar N, Sanchez M, Gadiyaram V, Evonich R, Rasekh A, Cheng J, Cuoco F, Chandhok S, Gunda S, Reddy M, Atkins D, Bommana S, Cuculich P, Gibson D, Nath J, Ferrell R, Matthew E, Wilber D. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from a US multicenter evaluation. *Heart Rhythm* 2016;13:10301036.
 456. van Laar C, Verberkmoes NJ, van Es HW, Lewalter T, Dunnington G, Stark S, Longoria J, Hofman FH, Pierce CM, Kotecha D, van Putte BP. Thoracoscopic left atrial appendage clipping: a multicenter cohort analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:893901.
 457. Healey JS, Crystal E, Lamy A, Teoh K, Semelhago L, Hohnloser SH, Cybulsky I, Abouzahr L, Sawchuck C, Carroll S, Morillo C, Kleine P, Chu V, Lonn E, Connolly SJ. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288293.
 458. Whitlock RP, Vincent J, Blackall MH, Hirsh J, Fremes S, Novick R, Devereaux PJ, Teoh K, Lamy A, Connolly SJ, Yusuf S, Carrier M, Healey JS. Left Atrial Appendage Occlusion Study II (LAAOS II). *Can J Cardiol* 2013;29:14431447.

459. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:847854.
460. Aryana A, Singh SK, Singh SM, O'Neill PG, Bowers MR, Allen SL, Lewandowski SL, Vierra EC, d'Avila A. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. *Heart Rhythm* 2015;12:14311437.
461. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P, Ailawadi G, Bouchard D, Smith PK, Mack MJ, Acker MA, Mullen JC, Rose EA, Chang HL, Puskas JD, Couderc JP, Gardner TJ, Varghese R, Horvath KA, Bolling SF, Michler RE, Geller NL, Ascheim DD, Miller MA, Bagiella E, Moquette EG, Williams P, Taddei-Peters WC, O'Gara PT, Blackstone EH, Argenziano M; CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. *N Engl J Med* 2015;372:13991409.
462. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royce A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkeringa RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, Reents W, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg* 2014;3:4554.
463. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.
464. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016;353:i3189.
465. Tilz RR, Potpara T, Chen J, Dobreanu D, Larsen TB, Haugaa KH, Dargès N. Left atrial appendage occluder implantation in Europe: indications and anticoagulation post-implantation. Results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace* 2017;19:17371742.
466. Ogawa H, An Y, Ikeda S, Aono Y, Doi K, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Esato M, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M; Fushimi AF Registry Investigators. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events. *Stroke* 2018;49:23012308.
467. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, Twomey DJ, Kumar S, Munwar DA, Khokhar KB, Thiagarajah A, Middeldorp ME, Nalliah CJ, Hendriks JML, Kalman JM, Lau DH, Sanders P. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:14071415.
468. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, Capucci A, Lau CP, Morillo CA, Hobbelt AH, Rienstra M, Connolly SJ. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017;38:13391344.
469. Boriani G, Glotzer TV, Ziegler PD, De Melis M, Mangoni di SSL, Sepsi M, Landolina M, Lunati M, Lewalter T, Camm AJ. Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden. *Heart Rhythm* 2018;15:376383.
470. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, Marcucci R, Grifoni E, Pignatelli P, Violi F, ATHERO-AF study group. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol* 2018;264:5863.
471. Kuo L, Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc* 2017;6.
472. Lee SR, Lee HJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Cha MJ, Oh S, Lip GYH. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:32953308.
473. Staerk L, Lip GY, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gundlund A, Lindhardt TB, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2015;351:h5876.
474. Eckman MH, Singer DE, Rosand J, Greenberg SM. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:1421.
475. Proietti M, Lip GY. Major outcomes in atrial fibrillation patients with one risk factor: impact of time in therapeutic range observations from the SPORTIF trials. *Am J Med* 2016;129:11101116.
476. Lip GY, Nielsen PB. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA2DS2-VASc Score 1 in Men, 2 in Women) be anticoagulated? Yes: even 1 stroke risk factor confers a real risk of stroke. *Circulation* 2016;133:14981503; discussion 1503.
477. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;313:19501962.
478. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, Lopes-Sendon JL, Lopes RD, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451460.
479. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:24812493.
480. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One* 2013;8:e74037.
481. Teiger E, Thambo JB, Defaye P, Hermida JS, Abbey S, Klug D, Juliard JM, Pasquie JL, Rioufol G, Lepillier A, Elbaz M, Horvilleur J, Brenot P, Pierre B, Le Corvoisier P. Percutaneous left atrial appendage closure is a reasonable option for patients with atrial fibrillation at high risk for cerebrovascular events. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005841.
482. Saw J, Fahmy P, Azzalini L, Marquis JF, Hibbert B, Morillo C, Carrizo A, Ibrahim R. Early Canadian multicenter experience with WATCHMAN for percutaneous left atrial appendage closure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:396401.
483. Martin Gutierrez E, Castano M, Gualis J, Martinez-Comendador JM, Maiorano P, Castillo L, Laguna G. Beneficial effect of left atrial appendage closure during cardiac surgery: a meta-analysis of 280 585 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:252262.
484. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kossinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760773.
485. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:3545.
486. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* 2009;85:303312.
487. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Rancho AV, Van Gelder IC; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:17951803.
488. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:13631373.

489. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935942.
490. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818828.
491. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:22352243.
492. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013;111:225230.
493. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:517524.
494. Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, Raiber M, Heggemann J, Soballa R, Hilgers R. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy trial. *Circulation* 1996;94:346352.
495. Hallberg P, Lindback J, Lindahl B, Stenstrand U, Melhus H, group R-H. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:959971.
496. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, Schmitt S, Holmes TH, Frayne SM, Phibbs CS, Yang F, Hoang DD, Ho PM, Heidenreich PA. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:660668.
497. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegarra MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin: analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013;34:14811488.
498. Andrey JL, Romero S, Garcia-Egido A, Escobar MA, Corzo R, Garcia-Dominguez G, Lechuga V, Gomez F. Mortality and morbidity of heart failure treated with digoxin. A propensity-matched study. *Int J Clin Pract* 2011;65:12501258.
499. Flory JH, Ky B, Haynes K, S MB, Munson J, Rowan, C, Strom BL, Hennessy S. Observational cohort study of the safety of digoxin use in women with heart failure. *BMJ Open* 2012;2:e000888.
500. Gheorghide M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Butler J, Epstein AE, Patel K, Aban IB, Aronow WS, Anker SD, Ahmed A. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013;34:14891497.
501. Aguirre Davila L, Weber K, Bavendiek U, Bauersachs J, Wittes J, Yusuf S, Koch A. Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial. *Eur Heart J* 2019;40:33363341.
502. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
503. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorkowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J; DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:676684.
504. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:594598.
505. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Korv J, Lai A, Putaala J, Werring DJ. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019;4:198223.
506. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI. Lowdose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA* 1992;267:32893293.
507. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med* 2013;20:222230.
508. Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med* 1997;29:135140.
509. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:4759.
510. Siu CW, Lau CP, Lee WL, Lam KF, Tse HF. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med* 2009;37:21742179; quiz 2180.
511. Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RS, Paone G, Frank DM, Borzak S. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1998;135:739747.
512. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012;125:945957.
513. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* 2015;36:32503257.
514. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtnr M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001;29:11491153.
515. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521528.
516. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498505.
517. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003;89:10351038.
518. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:343348.
519. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, Cha YM, Friedman PA, Rea RF, Munger TM, Jahangir A, Srivathsan K, Shen WK. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:696701.
520. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:6876.
521. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:284287.

522. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:10431051.
523. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:11381144.
524. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrang S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:22812329.
525. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, Hayes DL, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail* 2012;14:661667.
526. Huang W, Su L, Wu S. Pacing treatment of atrial fibrillation patients with heart failure: His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation. *Card Electrophysiol Clin* 2018;10:519535.
527. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, Palmisano P, Chieffo E, Occhetta E, Quartieri F, Calo L, Ungar A, Mont L; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J* 2018;39:39994008.
528. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
529. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304310.
530. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:19441951.
531. Lewis RV, Irvine N, McDevitt DG. Relationships between heart rate, exercise tolerance and cardiac output in atrial fibrillation: the effects of treatment with digoxin, verapamil and diltiazem. *Eur Heart J* 1988;9:777781.
532. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Rienstra M, Van den Berg MP, Van Gelder IC. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm* 2014;11:15431550.
533. Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986;73:316324.
534. David D, Segni ED, Klein HO, Kaplinsky E. Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent. *Am J Cardiol* 1979;44:13781382.
535. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Hedde W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:16971702.
536. Vijayaraman P, Subzposh FA, Naperkowski A. Atrioventricular node ablation and His bundle pacing. *Europace* 2017;19:iv10iv16.
537. Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, Matsumoto N, Kusano K, Oshiro C, Ikeda T, Takahashi N, Komatsu T, Suzuki A, Suzuki T, Sato Y, Yamashita T; AF-QOL study investigators. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: a crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm* 2017;33:310317.
538. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:16981704.
539. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med* 2015;10:816822.
540. Siontis KC, Ioannidis JPA, Katritsis GD, Noseworthy PA, Packer DL, Hummel JD, Jais P, Krittayaphong R, Mont L, Morillo CA, Nielsen JC, Oral H, Pappone C, Santinelli V, Weerasooriya R, Wilber DJ, Gersh BJ, Josephson ME, Katritsis DG. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: meta-analysis of quality of life, morbidity, and mortality. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:170180.
541. Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radiofrequency catheter ablation improves the quality of life measured with a short form-36 questionnaire in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163755.
542. Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayes-Genis A, Guindo J, Vinolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445451.
543. Jadidi A, Muller-Edenborn B, Chen J, Keyl C, Weber R, Allgeier J, Moreno-Weidmann Z, Trenk D, Neumann FJ, Lehrmann H, Arentz T. The duration of the amplified sinus-p-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:531543.
544. Dudink E, Erkuner O, Berg J, Nieuwlaar R, de Vos CB, Weijs B, Capucci A, Camm AJ, Breithardt G, Le Heuzey JY, Luermans J, Crijns H. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. *Europace* 2018;20:929934.
545. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, Weintraub WS. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REGistry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF) United States cohort. *Am J Cardiol* 2013;112:7984.
546. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Johnson DL, Weiss JP, Crandall BG, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Day JD. Increasing time between first diagnosis of atrial fibrillation and catheter ablation adversely affects long-term outcomes. *Heart Rhythm* 2013;10:12571262.
547. Andrade JG, Champagne J, Deyell MW, Essebag V, Lauck S, Morillo C, Sapp J, Skanes A, Theoret-Patrick P, Wells GA, Verma A; EARLY-AF Study Investigators. A randomized clinical trial of early invasive intervention for atrial fibrillation (EARLY-AF) methods and rationale. *Am Heart J* 2018;206:94104.
548. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Morton JB, Sanders P, Kalman JM. Long-term effects of catheter ablation for lone atrial fibrillation: progressive atrial electroanatomic substrate remodeling despite successful ablation. *Heart Rhythm* 2012;9:473480.

549. Aliot E, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Gulizia M, Heidbuchel H, Kautzner J, Mont L, Morgan J, Ng A, Szumowski L, Themistoclakis S, Van Gelder IC, Willems S, Kirchhof P. The EAST study: redefining the role of rhythm control therapy in atrial fibrillation: EAST, the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Eur Heart J* 2015;36:255256.
550. Michelena HI, Powell BD, Brady PA, Friedman PA, Ezekowitz MD. Gender in atrial fibrillation: ten years later. *Gend Med* 2010;7:206217.
551. Sethi NJ, Feinberg J, Nielsen EE, Safi S, Gluud C, Jakobsen JC. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186856.
552. Ha AC, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Fitzmaurice GM, Kowey PR, Le Heuzey JY, Naditch-Brule L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub WS, Dorian P. Health-related quality of life in patients with atrial fibrillation treated with rhythm control versus rate control: insights from a prospective international registry (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation: RECORD-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:896904.
553. Bulkova V, Fiala M, Havranek S, Simek J, Sknouril L, Januska J, Spinar J, Wichterle D. Improvement in quality of life after catheter ablation for paroxysmal versus long-standing persistent atrial fibrillation: a prospective study with 3-year follow-up. *J Am Heart Assoc* 2014;3.
554. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005;26:12921297.
555. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior/lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:12751279.
556. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, Chu VA, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;21:856863.
557. Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Lofgren B. Maximum fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2020;41:626631.
558. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, Bucx JJJ, Rienstra M, Kamp O, Van Opstal JM, Alings M, Oomen A, Kirchhof CJ, Van Dijk VF, Ramanna H, Liem A, Dekker LR, Essers BAB, Tijssen JGP, Van Gelder IC, Crijns H; RACE ACWAS Investigators. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:14991508.
559. Baranchuk A, Yeung C. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: learning Bayes syndrome. *Int J Cardiol* 2018;272:221222.
560. Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Thorac Res* 2017;9:5459.
561. Voskoboinik A, Kalman E, Plunkett G, Knott J, Moskovitch J, Sanders P, Kistler PM, Kalman JM. A comparison of early versus delayed elective electrical cardioversion for recurrent episodes of persistent atrial fibrillation: a multi-center study. *Int J Cardiol* 2019;284:3337.
562. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart* 2015;101:15261530.
563. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Trans-thoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:12821287.
564. Inacio JF, da Rosa Mdos S, Shah J, Rosario J, Vissoci JR, Manica AL, Rodrigues CG. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation* 2016;100:6675.
565. Kirkland S, Stiell I, AlShawabkeh T, Campbell S, Dickinson G, Rowe BH. The efficacy of pad placement for electrical cardioversion of atrial fibrillation/flutter: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2014;21:717726.
566. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004;64:27412762.
567. 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;31:588592.
568. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenek B, Kaski JC, Kjeldsen K, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulsen BK, Saba M, Savelieva I, Tamargo JL, Wolpert C, ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018;20:731732.
569. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. *J Emerg Med* 2018;54:320327.
570. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255262.
571. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:6972.
572. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, Lee KY, Weekes JN, Muddock CJ, Clarke GM. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992;70:50A-54A; discussion 54A-55A.
573. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grander W, Heinze G, Kuhn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004;25:13181324.
574. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121128.
575. Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, Soler-Soler J. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:10791082.
576. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;117:15381545.
577. Letelier LM, Udol K, Ena J, Weaver B, Guyatt GH. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:777785.
578. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167179.
579. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313321.

580. Akel T, Lafferty J. Efficacy and safety of intravenous vernakalant for the rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018;23:e12508.
581. Beatch GN, Mangal B. Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm; a phase 3b randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:113.
582. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Couto B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:15181525.
583. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652659.
584. Pohjantahti-Maaroos H, Hyppola H, Leikkala M, Sinisalo E, Heikkola A, Hartikainen J. Intravenous vernakalant in comparison with intravenous flecainide in the cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2019;8:114120.
585. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijk LV, Harry JD, Perry KT, Touboul P, Steinbeck G, Wellens HJ. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998;79:568575.
586. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004;351:23842391.
587. Brembilla-Perrot B, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Terrier de la Chaise A, Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 2001;80:715.
588. Zhang N, Guo JH, Zhang H, Li XB, Zhang P, Xn Y. Comparison of intravenous ibutilide vs. propafenone for rapid termination of recent onset atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2005;59:13951400.
589. Conde D, Costabel JP, Caro M, Ferro A, Lambardi F, Corrales Barboza A, Lavallo Cobo A, Trivi M. Flecainide versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;168:24232425.
590. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000;86:950953.
591. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHFSTAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998;98:25742579.
592. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:744749.
593. Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: results from the multinational RHYTHM-AF study. *Int J Cardiol* 2014;172:588594.
594. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet* 2012;380:238246.
595. Van Gelder IC, Tuinenburg AE, Schoonderwoerd BS, Tieleman RG, Crijns HJ. Pharmacologic versus direct-current electrical cardioversion of atrial flutter and fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:147R151R.
596. Climent VE, Marin F, Mainar L, Gomez-Aldaravi R, Martinez JG, Chorro FJ, Roman P, Sogorb F. Effects of pretreatment with intravenous flecainide on efficacy of external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:368372.
597. Mussigbrodt A, John S, Kosiuk J, Richter S, Hindricks G, Bollmann A. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Europace* 2016;18:5156.
598. Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. *Heart Rhythm* 2009;6:152155.
599. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:18491854.
600. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:542547.
601. Alboni P, Botto GL, Boriani G, Russo G, Pacchioni F, Iori M, Pansani G, Mancini M, Mariconti B, Capucci A. Intravenous administration of flecainide or propafenone in patients with recent-onset atrial fibrillation does not predict adverse effects during 'pill-in-the-pocket' treatment. *Heart* 2010;96:546549.
602. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni A, Tavazzi L, Vardas P, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse G, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines S; Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational Research Programme: the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:10941103.
603. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA; Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35:14661478.
604. Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, Raatikainen P, Efremidis M, Hindricks G, Barrera A, Maggioni A, Tavazzi L, Dagres N, on the behalf of the ESC EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-term Registry Investigators. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J* 2017;38:13031316.
605. Krittayaphong R, Raungattanaamporn O, Bhuripanyo K, Sriratanasathavorn C, Pooranawattanakul S, Punlee K, Kangkagate C. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;86 Suppl 1:S816.
606. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216221.
607. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus

- antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:23402347.
608. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349361.
 609. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, Dubuc M, Reddy V, Nelson L, Holcomb RG, Lehmann JW, Ruskin JN; STOP AF Cryoablation Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:17131723.
 610. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e004549.
 611. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133:16371644.
 612. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374:22352245.
 613. Sahara H, Ohe T, Okumura K, Naito S, Hirao K, Shoda M, Kobayashi Y, Yamauchi Y, Yamaguchi Y, Kuwahara T, Hirayama H, YeongHwa C, Kusano K, Kaitani K, Banba K, Fujii S, Kumagai K, Yoshida H, Matsushita M, Satake S, Aonuma K. HotBallon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF: a multicenter randomized trial in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:27472757.
 614. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;17:370378.
 615. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS; MANTRA-PAF Investigators. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;103:368376.
 616. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, Dai J, Xu X, Mao W. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;52:918.
 617. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberger YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL; CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:12611274.
 618. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, Piccini JP, Packer DL, Shah ND, Yao X. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J* 2019;40:12571264.
 619. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, Sparks PB, Morton JB, Kalman JM. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:232238.
 620. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:19841989.
 621. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836841.
 622. Nedios S, Kosiuk J, Koutalas E, Kornej J, Sommer P, Arya A, Richter S, Rolf S, Husser D, Hindricks G, Bollmann A. Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;43:237244.
 623. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathnair R, Lakkireddy D, Dominic P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace* 2018;20:3342.
 624. Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, Santos PG, Durazzo A, Carmo P, Santos KR, Cavaco D, Parreira L, Morgado F, Adragao P. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol* 2015;184:5661.
 625. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, Brachmann J. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014;311:498506.
 626. Kosich F, Schumacher K, Potpara T, Lip GY, Hindricks G, Kornej J. Clinical scores used for the prediction of negative events in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:320329.
 627. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P, Rolf S, Saavedra P, Kanagasundram A, Patrick Whalen S, Montgomery J, Ellis CR, Darbar D, Bollmann A. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 2015;104:871876.
 628. Kornej J, Hindricks G, Arya A, Sommer P, Husser D, Bollmann A. The APPLE score a novel score for the prediction of rhythm outcomes after repeat catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One* 2017;12:e0169933.
 629. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, Kosich F, Sommer P, Arya A, Husser D, Bollmann A, Lip GYH, Hindricks G. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci Rep* 2018;8:12686.
 630. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou WJ, Schonbauer R, Fiedler L, Buchta P, Myrda K, Gasior M, Polonski L, Kircher S, Arya A, Sommer P, Bollmann A, Hindricks G, Rolf S. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm* 2015;12:22072212.
 631. Mujovic N, Marinkovic M, Markovic N, Shantsila A, Lip GY, Potpara TS. Prediction of very late arrhythmia recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the MB-LATER clinical score. *Sci Rep* 2017;7:40828.
 632. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, Moscoso Costa F, Carmo P, Marques H, Morgado F, Mendes M, Adragao P. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure ATLAS score. *Europace* 2018;20:f428f435.
 633. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Patrawala RA. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: the CAAP-AF score. *Heart Rhythm* 2016;13:21192125.

634. Canpolat U, Ayt Demir K, Yorgun H, Sahiner L, Kaya EB, Oto A. A proposal for a new scoring system in the prediction of catheter ablation outcomes: promising results from the Turkish Cryoablation Registry. *Int J Cardiol* 2013;169:201206.
635. Wojcik M, Berkowitsch A, Greiss H, Zaltsberg S, Pajitnev D, Deubner N, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M, Neumann T. Repeated catheter ablation of atrial fibrillation: how to predict outcome? *Circ J* 2013;77:22712279.
636. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:22222231.
637. Trines SA, Stabile G, Arbelo E, Dagnes N, Brugada J, Kautzner J, Pokushalov E, Maggioni AP, Laroche C, Anselmino M, Beinart R, Traykov V, Blomstrom-Lundqvist C. Influence of risk factors in the ESC-EHRA EORP atrial fibrillation ablation long-term registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:13651373.
638. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. Obesity and the risk of incident, post-operative, and post-ablation atrial fibrillation: a meta-analysis of 626,603 individuals in 51 studies. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:139152.
639. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:10711078.
640. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, Bode K, Husser D, Kottkamp H, Piorkowski C. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace* 2010;12:173180.
641. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, Horton R, Mohanty P, Mohanty S, Bai R, Santangeli P, Lakkireddy D, Reddy M, Elayi CS, Hongo R, Beheiry S, Hao S, Schweikert RA, Viles-Gonzalez J, Fassini G, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. Impact of uncontrolled hypertension on atrial fibrillation ablation outcome. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:164173.
642. Letsas KP, Weber R, Burkle G, Mihos CC, Minners J, Kalusche D, Arentz T. Preablation predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: the potential role of inflammation. *Europace* 2009;11:158163.
643. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F, Jr., Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:668672.
644. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakkireddy D, Schweikert R, Horton R, Sanchez J, Gallagher J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Baille S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:445451.
645. Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berrueto A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastin J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace* 2010;12:10841089.
646. Chilukuri K, Dalal D, Gadrey S, Marine JE, Macpherson E, Henrikson CA, Cheng A, Nazarian S, Sinha S, Spragg D, Berger R, Calkins H. A prospective study evaluating the role of obesity and obstructive sleep apnea for outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:521525.
647. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011;108:4751.
648. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, Ito Y, Kuroki K, Machino T, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm* 2013;10:331337.
649. Li L, Wang ZW, Li J, Ge X, Guo LZ, Wang Y, Guo WH, Jiang CX, Ma CS. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014;16:13091314.
650. Kawakami H, Nagai T, Fujii A, Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Oka Y, Okura T, Higaki J, Ogimoto A, Ikeda S. Apnea-hypopnea index as a predictor of atrial fibrillation recurrence following initial pulmonary vein isolation: usefulness of type-3 portable monitor for sleep-disordered breathing. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;47:237244.
651. Congrete S, Bintvihok M, Thongprayoon C, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, Chokesuwattanasakul R, Srivali N, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a meta-analysis. *J Evid Based Med* 2018;11:145151.
652. Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Med* 2018;46:511.
653. Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Bradley DJ, Bluhm CM, Haroldson JM, Packer DL. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation: the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:23082316.
654. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, Shah D, Michaud G, Wharton M, Harari D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact forcessing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation* 2015;132:907915.
655. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:12751285.
656. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013;166:442448.
657. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417427.
658. Noseworthy PA, Van Houten HK, Gersh BJ, Packer DL, Friedman PA, Shah ND, Dunlay SM, Siontis KC, Piccini JP, Yao X. Generalizability of the CASTLEAF trial: catheter ablation for patients with atrial fibrillation and heart failure in routine practice. *Heart Rhythm* 2020;17:10571065.
659. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schluter M, Tilz RR, Piorkowski C, Geller L, Kleemann T, Hindricks G. Catheter ablation versus best medical therapy in patients with persistent atrial fibrillation and congestive heart failure: the randomized AMICA trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007731.

660. Packer DL, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Poole JP, Bahnson TD, Mark DB, Lee KL. Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: Additional outcomes of the CABANATrial. *Heart Rhythm* 2019;16(suppl):S35.
661. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-1785.
662. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;97:740747.
663. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:18941903.
664. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromoni F, Sawhney V, Duncan E, Page SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:3138.
665. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, Saliba W, Chung MK. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:200209.
666. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, Kaye DM, McLellan AJA, Voskoboinik A, Sugumar H, Lockwood SM, Stokes MB, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Gutman SJ, Lee G, Layland J, Mariani JA, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:19491961.
667. Elgendy AY, Mahmoud AN, Khan MS, Sheikh MR, Mojadidi MK, Omer M, Elgendy IY, Bavry AA, Ellenbogen KA, Miles WM, McKillop M. Meta-analysis comparing catheter-guided ablation versus conventional medical therapy for patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 2018;122:806813.
668. Briceno DF, Markman TM, Lupercio F, Romero J, Liang JJ, Villablanca PA, Birati EY, Garcia FC, Di Biase L, Natale A, Marchlinski FE, Santangeli P. Catheter ablation versus conventional treatment of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;53:1929.
669. Ma Y, Bai F, Qin F, Li Y, Tu T, Sun C, Zhou S, Liu Q. Catheter ablation for treatment of patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:165.
670. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Bachuwa G, Hassan M, Bhatt DL. Catheter ablation of atrial fibrillation with heart failure: an updated meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2018;269:170173.
671. Khan SU, Rahman H, Talluri S, Kaluski E. The clinical benefits and mortality reduction associated with catheter ablation in subjects with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:626635.
672. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 2017;103:15431552.
673. Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, Tadros R. Mechanisms and clinical significance of arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;34:14491460.
674. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, Sellal JM, Olivier A, Villemin T, Beurrier D, De Chillou C, Louis P, Brembilla A, Juilliere Y, Girerd N. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail* 2016;18:394401.
675. Dagues N, Varounis C, Gaspar T, Piorowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastasiou-Nana M. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2011;17:964970.
676. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, Peck KY, Sugumar H, Iles L, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Lee G, Mariani J, Kaye DM, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Regression of diffuse ventricular fibrosis following restoration of sinus rhythm with catheter ablation in patients with atrial fibrillation and systolic dysfunction: a substudy of the CAMERA MRI trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:9991007.
677. Tamborero D, Mont L, Berrueto A, Matiello M, Benito B, Sitges M, Vidal B, de Caralt TM, Perea RJ, Vatasescu R, Brugada J. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:3540.
678. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kantipudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:647656.
679. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, Lee GA, Lee G, Kumar S, Wong MC, Walters TE, Lee JM, Looi KL, Halloran K, Stiles MK, Lever NA, Fynn SP, Heck PM, Sanders P, Morton JB, Kalman JM, Kistler PM. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J* 2015;36:18121821.
680. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:18121822.
681. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hornmann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Riexinger T, Schymik G, Merkel M, Schmitt C. Cryoballoon versus open irrigated radiofrequency ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: the prospective, randomized, controlled, noninferiority FreezeAF study. *Circulation* 2015;132:13111319.
682. Dukkkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, Woollett I, Issa ZF, Natale A, Reddy VY; HeartLight Study Investigators. Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: a prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:13501360.
683. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S; Gap-AFNET I Investigators. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network I trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003337.
684. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, Bernick J, Redpath CJ, Szczotka A, Sadek MM, Green MS, Wells G, Birnie DH. Relationship

- between pulmonary vein reconnection and atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:474483.
685. Bassiouny M, Saliba W, Hussein A, Rickard J, Diab M, Aman W, Dresing T, Tt Callahan, Bhargava M, Martin DO, Shao M, Baranowski B, Tarakji K, Tchou PJ, Hakim A, Kanj M, Lindsay B, Wazni O. Randomized study of persistent atrial fibrillation ablation: ablate in sinus rhythm versus ablate complex-fractionated atrial electrograms in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003596.
686. Hindricks G, Sepehri Shamloo A, Lenarczyk R, Kalarus Z, Arya A, Kircher S, Darma A, Dagres N. Catheter ablation of atrial fibrillation: current status, techniques, outcomes and challenges. *Kardiol Pol* 2018;76:16801686.
687. Nanthakumar K, Plumb VJ, Epstein AE, Veenhuizen GD, Link D, Kay GN. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation* 2004;109:12261229.
688. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J, Geunther J, Potenza D, Martin DO, Cummings J, Burkhardt JD, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005;112:627635.
689. Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, Schaumann A, Chun J, Falk P, Hennig D, Liu X, Bansch D, Kuck KH. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005;111:127135.
690. Cheema A, Dong J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Spragg D, Cheng A, Nazarian S, Bilchick K, Sinha S, Scherr D, Almasry I, Halperin H, Berger R, Calkins H. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:387391.
691. Pratola C, Baldo E, Notarstefano P, Toselli T, Ferrari R. Radiofrequency ablation of atrial fibrillation: is the persistence of all intraprocedural targets necessary for long-term maintenance of sinus rhythm? *Circulation* 2008;117:136143.
692. Rajappan K, Kistler PM, Earley MJ, Thomas G, Izquierdo M, Sporton SC, Schilling RJ. Acute and chronic pulmonary vein reconnection after atrial fibrillation ablation: a prospective characterization of anatomical sites. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:15981605.
693. Bansch D, Bittkau J, Schneider R, Schneider C, Wendig I, Akin I, Nienaber CA. Circumferential pulmonary vein isolation: wait or stop early after initial successful pulmonary vein isolation? *Europace* 2013;15:183188.
694. Nakamura K, Naito S, Kaseno K, Tsukada N, Sasaki T, Hayano M, Nishiuchi S, Fuke E, Miki Y, Sakamoto T, Nakamura K, Kumagai K, Kataoka A, Takaoka H, Kobayashi Y, Funabashi N, Oshima S. Optimal observation time after completion of circumferential pulmonary vein isolation for atrial fibrillation to prevent chronic pulmonary vein reconnections. *Int J Cardiol* 2013;168:53005310.
695. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D, Lambert H, Yulzari A, Wissner E, Kuck KH. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:327333.
696. Jiang RH, Po SS, Tung R, Liu Q, Sheng X, Zhang ZW, Sun YX, Yu L, Zhang P, Fu GS, Jiang CY. Incidence of pulmonary vein conduction recovery in patients without clinical recurrence after ablation of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic implications. *Heart Rhythm* 2014;11:969976.
697. Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2017;19:961967.
698. Bordignon S, Furnkranz A, Perrotta L, Dugo D, Konstantinou A, Nowak B, Schulte-Hahn B, Schmidt B, Chun KR. High rate of durable pulmonary vein isolation after second-generation cryoballoon ablation: analysis of repeat procedures. *Europace* 2015;17:725731.
699. Ullah W, McLean A, Tayebjee MH, Gupta D, Ginks MR, Haywood GA, O'Neill M, Lambiasi PD, Earley MJ, Schilling RJ, Group UKMT. Randomized trial comparing pulmonary vein isolation using the SmartTouch catheter with or without real-time contact force data. *Heart Rhythm* 2016;13:17611767.
700. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, Tavernier R, Duytschaever M. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace* 2018;20:f419f427.
701. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:16311635.
702. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:20442053.
703. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:11251137.
704. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, Rostock T, Hsu LF, Bordachar P, Reuter S, Roudaut R, Clementy J, Jais P. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:11381147.
705. Jar's P, O'Neill MD, Takahashi Y, Jo'nsson A, Hocini M, Sacher F, Sanders P, Kodali S, Rostock T, Rotter M, Cle'menty J, Ha'issaguerre M. Stepwise catheter ablation of chronic atrial fibrillation: importance of discrete anatomic sites for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:528536.
706. Atienza F, Almendral J, Jalife J, Zlochiver S, Ploutz-Snyder R, Torrecilla EG, Arenal A, Kalifa J, Fernandez-Aviles F, Berenfeld O. Real-time dominant frequency mapping and ablation of dominant frequency sites in atrial fibrillation with left-to-right frequency gradients predicts long-term maintenance of sinus rhythm. *Heart Rhythm* 2009;6:3340.
707. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R, Jackman WM. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:113.
708. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, Gunes M, Gokoglan J, Gianni C, Horton RP, Themistoclakis S, Gallinghouse GJ, Bailey S, Zagrodzky JD, Hongo RH, Beheiry S, Santangeli P, Casella M, Dello Russo A, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Left atrial appendage isolation in patients with longstanding persistent af undergoing catheter ablation: BELIEF trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:19291940.
709. Gianni C, Mohanty S, Di Biase L, Metz T, Trivedi C, Gokoglan Y, Gunes MF, Bai R, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Horton RP, Hranitzky PM, Sanchez JE, Halbfass P, Muller P, Schade A, Deneke T, Tomassoni GF, Natale A. Acute and early outcomes of focal impulse and rotor modulation (FIRM)-guided rotors-only ablation in patients with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:830835.
710. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS, Supple GE, Garcia FC, Dixit S, Callans DJ, Marchlinski FE. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2016;13:374382.
711. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, Giartzoglou E, Siontis GC, Po SS, Camm AJ, Ioannidis JP. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:23182325.

712. Arbelo E, Guiu E, Ramos P, Bisbal F, Borrás R, Andreu D, Tolosana JM, Berrueto A, Brugada J, Mont L. Benefit of left atrial roof linear ablation in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective, randomized study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000877.
713. Da Costa A, Levallois M, Romeyer-Bouchard C, Bisch L, Gatte-Martinet A, Isaaq K. Remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation combined with superior vena cava isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:163171.
714. Wong KC, Paisey JR, Sopher M, Balasubramaniam R, Jones M, Qureshi N, Hayes CR, Ginks MR, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. No benefit of complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to circumferential pulmonary vein ablation and linear ablation: Benefit of Complex Ablation Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:13161324.
715. Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, Servatius H, Schaffer B, Moser J, Hoffmann BA, Steven D. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: the CHASE-AF clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:27432752.
716. Faustino M, Pizzi C, Agricola T, Xhyheri B, Costa GM, Flacco ME, Capasso L, Cicolini G, Di Girolamo E, Leonzio L, Manzoli L. Stepwise ablation approach versus pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: randomized controlled trial. *Heart Rhythm* 2015;12:19071915.
717. Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2016;18:359367.
718. Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, Chan Pin Yin D, de Jong J, van Boven WP, de Groot JR. Ganglion plexus ablation in advanced atrial fibrillation: the AFACT study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:11551165.
719. Qin M, Liu X, Wu SH, Zhang XD. Atrial substrate modification in atrial fibrillation: targeting GP or CF AE? Evidence from meta-analysis of clinical trials. *PLoS One* 2016;11:e0164989.
720. Hu X, Jiang J, Ma Y, Tang A. Is there still a role for additional linear ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;209:266274.
721. Wynn GJ, Panikker S, Morgan M, Hall M, Waktare J, Markides V, Hussain W, Salukhe T, Modi S, Jarman J, Jones DG, Snowdon R, Todd D, Wong T, Gupta D. Batrial linear ablation in sustained nonpermanent AF: results of the substrate modification with ablation and antiarrhythmic drugs in nonpermanent atrial fibrillation (SMAN-PAF) trial. *Heart Rhythm* 2016;13:399406.
722. Zhang Z, Letsas KP, Zhang N, Efreimidis M, Xu G, Li G, Liu T. Linear ablation following pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016;39:623630.
723. Fink T, Schluter M, Heeger CH, Lemes C, Maurer T, Reissmann B, Riedl J, Rottner L, Santoro F, Schmidt B, Wohlmuth P, Mathew S, Sohns C, Ouyang F, Metzner A, Kuck KH. Stand-alone pulmonary vein isolation versus pulmonary vein isolation with additional substrate modification as index ablation procedures in patients with persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: the randomized Alster-Lost-AF trial (Ablation at St. Georg Hospital for longstanding persistent atrial fibrillation). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10.
724. Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Joung B, Lee MH, Pak HN. Does additional electrogram-guided ablation after linear ablation reduce recurrence after catheter ablation for longstanding persistent atrial fibrillation? A prospective randomized study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004811.
725. Kircher S, Arya A, Altmann D, Rolf S, Bollmann A, Sommer P, Dages N, Richter S, Breithardt OA, Dinov B, Husser D, Eitel C, Gaspar T, Piorkowski C, Hindricks G. Individually tailored vs. standardized substrate modification during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a randomized study. *Europace* 2018;20:17661775.
726. Ammar-Busch S, Bourier F, Reents T, Semmler V, Telishevska M, Kathan S, Hofmann M, Hessling G, Deisenhofer I. Ablation of complex fractionated electrograms with or without ADDitional LINEar Lesions for Persistent Atrial Fibrillation (the ADLINE trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:636641.
727. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, Biondi-Zoccai G, Conte MR, Gaido L, Gaita F, Scaglione M, Rametta F. Left atrial substrate modification targeting low-voltage areas for catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:199212.
728. Yang B, Jiang C, Lin Y, Yang G, Chu H, Cai H, Lu F, Zhan X, Xu J, Wang X, Ching CK, Singh B, Kim YH, Chen M; STABLE-SR Investigators. STABLE-SR (Electrophysiological Substrate Ablation in the Left Atrium During Sinus Rhythm) for the treatment of nonparoxysmal atrial fibrillation: a prospective, multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:p005405.
729. Yu HT, Shim J, Park J, Kim IS, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Kim YH, Pak HN. Pulmonary vein isolation alone versus additional linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation converted to paroxysmal type with antiarrhythmic drug therapy: a multicenter, prospective, randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:p004915.
730. Wang YL, Liu X, Zhang Y, Jiang WF, Zhou L, Qin M, Zhang DL, Zhang XD, Wu SH, Xu K. Optimal endpoint for catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018;41:172178.
731. Perez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavotricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:393401.
732. Natale A, Newby KH, Pisano E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, Beheiry S, Tomassoni G. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:18981904.
733. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, Gillinov AM, Saliba W, Saad E, Klein A, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Erciyes D, Abdul-Karim A, Brachman J, Gunther J, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Natale A. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction disconnection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:24792483.
734. Shah DC, Sunthorn H, Burri H, Gentil-Baron P. Evaluation of an individualized strategy of cavotricuspid isthmus ablation as an adjunct to atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:926930.
735. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, Janin S, Berkowitsch A, Wojcik M, Rixe J, Erkapic D, Zaltsberg S, Rolf A, Bachmann G, Dill T, Hamm CW, Pitschner HF. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011;13:3744.
736. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Romer J, Bannmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haissaguerre M, Arentz T. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:681688.
737. Herrera Siklody C, Arentz T, Minners J, Jesel L, Stratz C, Valina CM, Weber R, Kalusche D, Toti F, Morel O, Trenk D. Cellular damage, platelet activation, and inflammatory response after pulmonary vein isolation: a randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation. *Heart Rhythm* 2012;9:189196.
738. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Baranova V, Losik D, Bairamova S, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Cryoballoon

- versus radiofrequency for pulmonary vein re-isolation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:274279.
739. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck KH, Kuniss M, Lewalter T, Spitzer S, Willems S, Senges J, Junger C, Hoffmann E. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:17.
740. Perez-Castellano N, Fernandez-Cavazos R, Moreno J, Canadas V, Conde A, Gonzalez-Ferrer JJ, Macaya C, Perez-Villacastin J. The COR trial: a randomized study with continuous rhythm monitoring to compare the efficacy of cryoenergy and radiofrequency for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2014;11:814.
741. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, Duncan ER, Lovell MJ, Tayebjee MH, Ullah W, Siddiqui MS, Mc LA, Richmond L, Kirkby C, Ginks MR, Dhinoja M, Sporton S, Earley MJ, Schilling RJ. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (the Cryo Versus RF trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:13071314.
742. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giannoni G, Jauvert G, Jourda F, Chierchia GB, De Asmundis C, Cicconte G, Alonso C, Grimard C, Boveda S, Cauchemez B, Saoudi N, Brugada P, Albenque JP, Thomas O. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace* 2015;17:718724.
743. Straube F, Dorwarth U, Ammar-Busch S, Peter T, Noelker G, Massa T, Kuniss M, Ewertsen NC, Chun KR, Tebbenjohanns J, Tiltz R, Kuck KH, Ouarrak T, Senges J, Hoffmann E; Freeze Cohort Investigators. First-line catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: outcome of radiofrequency vs. cryoballoon pulmonary vein isolation. *Europace* 2016;18:368375.
744. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K, Kuniss M, Willems S, Deneke T, Tebbenjohanns J, Gerds-Li JH, Spitzer S, Senges J, Hochadel M, Hoffmann E. German ablation registry: cryoballoon vs. radiofrequency ablation in paroxysmal atrial fibrillation one-year outcome data. *Heart Rhythm* 2016;13:836844.
745. Boveda S, Providencia R, Defaye P, Pavin D, Cebon JP, Anselme F, Halimi F, Khoueiry Z, Combes N, Combes S, Jacob S, Albenque JP, Sousa P. Outcomes after cryoballoon or radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a multicentric propensity-score matched study. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;47:133142.
746. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, Elvan A, Lim HW, Kueffer FJ, Arentz T, Albenque JP, Tondo C, Kuhne M, Sticherling C, Brugada J; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016;37:28582865.
747. Buist TJ, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Arrhythmia-free survival and pulmonary vein reconnection patterns after second-generation cryoballoon and contact-force radiofrequency pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol* 2018;107:498506.
748. Gunawardene MA, Hoffmann BA, Schaeffer B, Chung DU, Moser J, Akbulak RO, Jularic M, Eickholt C, Nuehrich J, Meyer C, Willems S. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace* 2018;20:4349.
749. Mortzell D, Arbelo E, Dagues N, Brugada J, Laroche C, Trines SA, Malmborg H, Hognlund N, Tavazzi L, Pokushalov E, Stabile G, Blomstrom-Lundqvist C; ESC/EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace* 2019;21:581589.
750. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, Neumann T, Kuniss M. Ice or fire? Comparison of second-generation cryoballoon ablation and radiofrequency ablation in patients with symptomatic persistent atrial fibrillation and an enlarged left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:375384.
751. Murray MI, Arnold A, Younis M, Varghese S, Zeiher AM. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Cardiol* 2018;107:658669.
752. Chen CF, Gao XF, Duan X, Chen B, Liu XH, Xu YZ. Comparison of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation between cryoballoon and radiofrequency: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2017;48:351366.
753. Buiatti A, von Olshausen G, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B, Laugwitz KL, Hoppmann P. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace* 2017;19:378384.
754. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, Viles-Gonzalez JF, Goldberger JJ, Mitrani RD. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:11511159.
755. Kabunga P, Phan K, Ha H, Sy RW. Meta-analysis of contemporary atrial fibrillation ablation strategies: irrigated radiofrequency versus duty-cycled phased radiofrequency versus cryoballoon ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:377390.
756. Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Ulbrich M, Wetzel U, Neuser H, Bode K, Kuhlen R, Hindricks G. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). *Europace* 2018;20:19441951.
757. Ueberham L, Schuler E, Hindricks G, Kuhlen R, Bollmann A. SAFER. *Eur Heart J* 2018;39:20232024.
758. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F, Giudici M, Dan D, Tschopp D, Calkins H, Boersma L; TTOP-AF Investigators. Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:202209.
759. Boersma LV, van der Voort P, Debryne P, Dekker L, Simmers T, Rossenbacker T, Balt J, Wijffels M, Degreef Y. Multielectrode pulmonary vein isolation versus single tip wide area catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a multinational multicenter randomized clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003151.
760. Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakahara S, Hori Y, Iso K, Watanabe R, Arai M, Wakamatsu Y, Kurokawa S, Mano H, Nakai T, Ohkubo K, Hirayama A. Hot balloon versus cryoballoon ablation for atrial fibrillation: lesion characteristics and middle-term outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005861.
761. Ucer E, Janeczko Y, Seegers J, Fredersdorf S, Friemel S, Poschenrieder F, Maier LS, Jungbauer CG. A Randomized Trial to compare the acute reconnection after pulmonary vein ISolation with Laser-BalloON versus radiofrequency Ablation: RATISBONA trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:733739.
762. De Greef Y, Stroker E, Schwagten B, Kupics K, De Cocker J, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buyschaert I. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: predictors and comparison between four different ablation techniques: results from the Middelheim PVI-registry. *Europace* 2018;20:12791286.
763. Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, Muller-Nurasyid M, Kaab S, Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J* 2018;39:40204029.

764. Fink T, Metzner A, Willems S, Eckardt L, Ince H, Brachmann J, Spitzer SG, Deneke T, Schmitt C, Hochadel M, Senges J, Rillig A. Procedural success, safety and patients satisfaction after second ablation of atrial fibrillation in the elderly: results from the German ablation registry. *Clin Res Cardiol* 2019;108:13541363.
765. Szegei N, Szeplaki G, Herczeg S, Tahin T, Sallo Z, Nagy VK, Osztheimer I, Ozcan EE, Merkely B, Geller L. Repeat procedure is a new independent predictor of complications of atrial fibrillation ablation. *Europace* 2019;21:732737.
766. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:3238.
767. Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:163168.
768. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Singh V, Vallurupalli S, Savani GT, Badheka A, Tuliani T, Dabhadkar K, Dibu G, Reddy YM, Sewani A, Kowalski M, Mitrani R, Paydak H, Viles-Gonzalez JF. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation* 2013;128:21042112.
769. Tripathi B, Arora S, Kumar V, Abdelrahman M, Lahewala S, Dave M, Shah M, Tan B, Savani S, Badheka A, Gopalan R, Shantha GPS, Viles-Gonzalez J, Deshmukh A. Temporal trends of in-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States: an update from Nationwide Inpatient Sample database (2011-2014). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:715724.
770. Voskoboinik A, Sparks PB, Morton JB, Lee G, Joseph SA, Hawson JJ, Kistler PM, Kalman JM. Low rates of major complications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation maintained over 14 years: a single centre experience of 2750 consecutive cases. *Heart Lung Circ* 2018;27:976983.
771. Berger WR, Meulendijks ER, Limpens J, van den Berg NWE, Neefs J, Driessen AHG, Krul SPJ, van Boven WJP, de Groot JR. Persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol* 2019;278:137143.
772. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661667.
773. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;104:366372.
774. Ouyang F, Tiltz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Kokturk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year followup. *Circulation* 2010;122:23682377.
775. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, Iuliano A, Forleo G, La Rocca V, Stabile G. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace* 2010;12:181187.
776. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160166.
777. Medi C, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Halloran K, Rosso R, Vohra JK, Kumar S, Kalman JM. Pulmonary vein antral isolation for paroxysmal atrial fibrillation: results from long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:137141.
778. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Luker J, Berner I, Schaffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:308317.
779. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:1824.
780. Bertaglia E, Senatore G, De Michieli L, De Simone A, Amellone C, Ferretto S, La Rocca V, Giuggia M, Corrado D, Zoppo F, Stabile G. Twelve-year follow-up of catheter ablation for atrial fibrillation: a prospective, multicenter, randomized study. *Heart Rhythm* 2017;14:486492.
781. Skelly A, Hashimoto R, Al-Khatib S, et al. Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US). Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305763/> (accessed 20 April 2015).
782. Zheng YR, Chen ZY, Ye LF, Wang LH. Long-term stroke rates after catheter ablation or antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Geriatr Cardiol* 2015;12:507514.
783. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:615623.
784. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Janzon M, Levin LA, Aronsson M, Hindricks G, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace* 2015;17:215221.
785. De Greef Y, Schwagten B, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buysschaert I. Diagnosis-to-ablation time as a predictor of success: early choice for pulmonary vein isolation and long-term outcome in atrial fibrillation: results from the Middelheim-PVI registry. *Europace* 2018;20:589595.
786. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, Leong DP, Lau DH, Middeldorp ME, Roberts-Thomson KC, Wittert GA, Abhayaratna WP, Worthley SG, Sanders P. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:17451751.
787. Kang JH, Lee DI, Kim S, Kim MN, Park YM, Ban JE, Choi JI, Lim HE, Park SW, Kim YH. Prediction of long-term outcomes of catheter ablation of persistent atrial fibrillation by parameters of preablation DC cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:11651170.
788. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, Finnie JW, Samuel CS, Royce SG, Twomey DJ, Thanigaimani S, Kalman JM, Sanders P. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:111.
789. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Salcedo J, Patrawala RA. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart Rhythm* 2017;14:819827.
790. De Maat GE, Mulder B, Berretty WL, Al-Jazairi MIH, Tan YES, Wiesfeld ACP, Mariani MA, Van Gelder IC, Rienstra M, Blaauw Y. Obesity is associated with impaired long-term success of pulmonary vein isolation: a plea for risk factor management before ablation. *Open Heart* 2018;5:e000771.

791. Glover BM, Hong KL, Dagnes N, Arbelo E, Laroche C, Riahi S, Bertini M, Mikhaylov EN, Galvin J, Kiliszek M, Pokushalov E, Kautzner J, Calvo N, Blomstrom-Lundqvist C, Brugada J; ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-Term Registry Investigators. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* 2019;105:244250.
792. Chang SL, Tuan TC, Tai CT, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tsao HM, Chang CJ, Tsai WC, Chen SA. Comparison of outcome in catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2009;103:6772.
793. Tang RB, Dong JZ, Liu XP, Long DY, Yu RH, Kalifa J, Ma CS. Metabolic syndrome and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ J* 2009;73:438443.
794. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, Burkhardt D, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Zagrodzky J, Natale A. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:12951301.
795. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Kelder JC, Boersma LV. Arrhythmia detection after atrial fibrillation ablation: value of incremental monitoring time. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:164169.
796. Steven D, Rostock T, Lutomsky B, Klemm H, Servatius H, Drevitz I, Friedrichs K, Ventura R, Meinertz T, Willems S. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring. *Eur Heart J* 2008;29:10371042.
797. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, Kamakura S, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S; EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J* 2016;37:610618.
798. Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, Weerasooriya R, Novak P, Arentz T, Deisenhofer I, Rostock T, Steven D, Rivard L, Guerra PG, Dyrda K, Mondesert B, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, Macle L, ADVICE Trial Investigators. Redefining the blanking period after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: insights from the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003909.
799. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risis T, Meinertz T, Willems S. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:146150.
800. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, Meininger G, Henrikson CA, Marine JE, Berger R, Calkins H. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:134139.
801. Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, Han J, Fortino J, Chugh A, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:920924.
802. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerdts-Li JH, Carbucichio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307313.
803. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, Turco P, Pascotto P, Fazzari M. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873876.
804. Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Russo AM, Hutchinson MD, Cooper J, Verdino R, Patel V, Joy PS, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation* 2009;120:10361040.
805. Duytschaever M, Demolder A, Philips T, Sarkozy A, El Haddad M, Taghji P, Knecht S, Tavernier R, Vandekerckhove Y, De Potter T. Pulmonary vein isolation With vs. without continued antiarrhythmic Drug treatment in subjects with Recurrent Atrial Fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2018;39:14291437.
806. Mardigyan V, Verma A, Birnie D, Guerra P, Redfearn D, Becker G, Champagne J, Sapp J, Gula L, Parkash R, Macle L, Crystal E, O'Hara G, Khaykin Y, Sturmer M, Veenhuizen GD, Greiss I, Sarrazin JF, Mangat I, Novak P, Skanes A, Roux JF, Chauhan V, Hadjis T, Morillo CA, Essebag V. Anticoagulation management pre and post atrial fibrillation ablation: a survey of Canadian centres. *Can J Cardiol* 2013;29:219223.
807. Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, Sakai Y, Taguchi I, Takayanagi K, Nagashima K, Sonoda K, Kogawa R, Sasaki N, Watanabe I, Okumura Y. Epicardial adipose tissue-based defragmentation approach to persistent atrial fibrillation: its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome. *Heart Rhythm* 2014;11:13431351.
808. Chao TF, Hung CL, Tsao HM, Lin YJ, Yun CH, Lai YH, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chang HY, Kuo JY, Yeh HI, Wu TJ, Hsieh MH, Yu WC, Chen SA. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation. *PLoS One* 2013;8:e74926.
809. Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, Minamiguchi H, Konishi S, Ohtani T, Yamaguchi O, Okuyama Y, Nanto S, Sakata Y. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015;44:3137.
810. Sepeshri Shamlou A, Dagnes N, Dinov B, Sommer P, Husser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:132138.
811. Blanche C, Tran N, Rigamonti F, Burri H, Zimmermann M. Value of P-wave signal averaging to predict atrial fibrillation recurrences after pulmonary vein isolation. *Europace* 2013;15:198204.
812. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, Wazni OM, Burkhardt JD, Cummings JE, Khaykin Y, Verma A, Hao S, Beheiry S, Hongo R, Rossillo A, Ravele A, Bonso A, Themistoclakis S, Stewart K, Saliba WJ, Schweikert RA, Natale A. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2009;6:14031412.
813. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA. Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. *Am Heart J* 2011;162:193200.
814. Mohanty S, Mohanty P, DIB L, Bai R, Trivedi C, Santangeli P, Santoro F, Hongo R, Hao S, Beheiry S, Burkhardt D, Gallinghouse JG, Horton R, Sanchez JE, Bailey S, Hranitzky PM, Zagrodzky J, Natale A. Long-term outcome of catheter ablation in atrial fibrillation patients with coexistent metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: impact of repeat procedures versus lifestyle changes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:930938.
815. Ejima K, Shoda M, Arai K, Suzuki A, Yagishita D, Yagishita Y, Yashiro B, Sato T, Manaka T, Ashihara K, Hagiwara N. Impact of diastolic dysfunction on the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;164:8893.
816. Hocini M, Sanders P, Deisenhofer I, Jais P, Hsu LF, Scavée C, Weerasooriya R, Raybaud F, Macle L, Shah DC, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J, Haissaguerre M. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses. *Circulation* 2003;108:11721175.

817. Chen YW, Bai R, Lin T, Salim M, Sang CH, Long DY, Yu RH, Tang RB, Guo XY, Yan XL, Nie JG, Du X, Dong JZ, Ma CS. Pacing or ablation: which is better for paroxysmal atrial fibrillation-related tachycardia-bradycardia syndrome? *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:403411.
818. Inada K, Yamane T, Tokutake K, Yokoyama K, Mishima T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S, Yamashita S, Tokuda M, Matsuo S, Shibayama K, Miyanaga S, Date T, Sugimoto K, Yoshimura M. The role of successful catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and prolonged sinus pauses: outcome during a 5-year follow-up. *Europace* 2014;16:208213.
819. Cummings JE, Schweikert R, Saliba W, Hao S, Martin DO, Marrouche NF, Burkhardt JD, Kilicaslan F, Verma A, Beheiry S, Belden W, Natale A. Left atrial flutter following pulmonary vein antrum isolation with radiofrequency energy: linear lesions or repeat isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:293297.
820. Schneider R, Lauschke J, Tischer T, Schneider C, Voss W, Moehlenkamp F, Glass A, Diedrich D, Bansch D. Pulmonary vein triggers play an important role in the initiation of atrial flutter: initial results from the prospective randomized Atrial Fibrillation Ablation in Atrial Flutter (Triple A) trial. *Heart Rhythm* 2015;12:865871.
821. Patel NJ, Deshmukh A, Pau D, Goyal V, Patel SV, Patel N, Agnihotri K, Asirvatham S, Noseworthy P, Di Biase L, Natale A, Viles-Gonzalez JF. Contemporary utilization and safety outcomes of catheter ablation of atrial flutter in the United States: analysis of 89,638 procedures. *Heart Rhythm* 2016;13:13171325.
822. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:214.
823. Melby SJ, Zierer A, Bailey MS, Cox JL, Lawton JS, Munfakh N, Crabtree TD, Moazami N, Huddleston CB, Moon MR, Damiano RJ Jr. A new era in the surgical treatment of atrial fibrillation: the impact of ablation technology and lesion set on procedural efficacy. *Ann Surg* 2006;244:583592.
824. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, Jr., Gillinov AM, Bakaen FG, Edgerton JR, Philpott JM, McCarthy PM, Bolling SF, Roberts HG, Thourani VH, Suri RM, Shemin RJ, Firestone S, Ad N. The Society of Thoracic Surgeons 2017 Clinical Practice Guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2017;103:329341.
825. Bellef-Cote EP, Singal RK, McClure G, Devereaux K, Brady K, An K, Healey JS, Connolly SJ, Whitlock RP. Perspective and practice of surgical atrial fibrillation ablation: an international survey of cardiac surgeons. *Europace* 2019;21:445450.
826. Barnett SD, Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:10291035.
827. McClure GR, Bellef-Cote EP, Jaffer IH, Dvornik N, An KR, Fortin G, Spence J, Healey J, Singal RK, Whitlock RP. Surgical ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2018;20:14421450.
828. Osmancik P, Budera P, Talavera D, Hlavicka J, Herman D, Holy J, Cervinka P, Smid J, Hanak P, Hatala R, Widimsky P. Five-year outcomes in cardiac surgery patients with atrial fibrillation undergoing concomitant surgical ablation versus no ablation. The long-term follow-up of the PRAGUE-12 study. *Heart Rhythm* 2019;16:13341340.
829. Sharples L, Everett C, Singh J, Mills C, Spyt T, Abu-Omar Y, Fynn S, Thorpe B, Stoneman V, Goddard H, Fox-Rushby J, Nashef S. Amaze: a double-blind, multicentre randomised controlled trial to investigate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of adding an ablation device-based maze procedure as an adjunct to routine cardiac surgery for patients with pre-existing atrial fibrillation. *Health Technol Assess* 2018;22:1132.
830. Bagge L, Probst J, Jensen SM, Blomstrom P, Thelin S, Holmgren A, Blomstrom-Lundqvist C. Quality of life is not improved after mitral valve surgery combined with epicardial left atrial cryoablation as compared with mitral valve surgery alone: a substudy of the double blind randomized SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Europace* 2018;20:f343f350.
831. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirnle T, Dziembowska I, Deja M, Tobota Z, Maruszewski BJ. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019.
832. Suwalski P, Kowalewski M, Jasinski M, Staromlynski J, Zembala M, Widenka K, Brykczynski M, Skiba J, Zembala MO, Bartus K, Hirnle T, Dziembowska I, Tobota Z, Maruszewski BJ; KROK Investigators. Survival after surgical ablation for atrial fibrillation in mitral valve surgery: analysis from the Polish National Registry of Cardiac Surgery Procedures (KROK). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.07.099.
833. Gillinov AM, Bakaen F, McCarthy PM, Blackstone EH, Rajeswaran J, Pettersson G, Sabik JF 3rd, Najam F, Hill KM, Svensson LG, Cosgrove DM, Marrouche N, Natale A. Surgery for paroxysmal atrial fibrillation in the setting of mitral valve disease: a role for pulmonary vein isolation? *Ann Thorac Surg* 2006;81:1926; discussion 2728.
834. Basu S, Nagendran M, Maruthappu M. How effective is bipolar radiofrequency ablation for atrial fibrillation during concomitant cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:741748.
835. Gillinov AM, Bhavani S, Blackstone EH, Rajeswaran J, Svensson LG, Navia JL, Pettersson BG, Sabik JF 3rd, Smedira NG, Mihaljevic T, McCarthy PM, Shewchik J, Natale A. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann Thorac Surg* 2006;82:502513; discussion 513514.
836. Beukema WP, Sie HT, Misier AR, Delnoy PP, Wellens HJ, Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified maze procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:771775.
837. Lee SH, Kim JB, Cho WC, Chung CH, Jung SH, Choo SJ, Lee JW. The influence of age on atrial fibrillation recurrence after the maze procedure in patients with giant left atrium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:10151019.
838. Damiano RJ Jr, Schwartz FH, Bailey MS, Maniar HS, Munfakh NA, Moon MR, Schuessler RB. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:113121.
839. Sunderland N, Maruthappu M, Nagendran M. What size of left atrium significantly impairs the success of maze surgery for atrial fibrillation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:332338.
840. Bakker RC, Akin S, Rizopoulos D, Kik C, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Results of clinical application of the modified maze procedure as concomitant surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:151156.
841. Ad N, Holmes SD. Prediction of sinus rhythm in patients undergoing concomitant Cox maze procedure through a median sternotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:881886.
842. Blomstrom-Lundqvist C, Johansson B, Berglin E, Nilsson L, Jensen SM, Thelin S, Holmgren A, Edvardsson N, Kallner G, Blomstrom P. A randomized doubleblind study of epicardial left atrial cryoablation for permanent atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve surgery: the SWEDish Multicentre Atrial Fibrillation study (SWEDMAF). *Eur Heart J* 2007;28:29022908.
843. Huffman MD, Karmali KN, Berendsen MA, Andrei AC, Kruse J, McCarthy PM, Malaisrie SC. Concomitant atrial fibrillation surgery for people undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD011814.
844. Budera P, Straka Z, Osmancik P, Vanek T, Jelinek S, Hlavicka J, Fojt R, Cervinka P, Hulman M, Smid M, Maly M, Widimsky P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J* 2012;33:26442652.
845. Wang JG, Xin M, Han J, Li Y, Luo TG, Wang J, Meng F, Meng X. Ablation in selective patients with long-standing persistent atrial

- fibrillation: medium-term results of the Dallas lesion set. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:213220.
846. Badhwar V, Rankin JS, Ad N, Grau-Sepulveda M, Damiano RJ, Gillinov AM, McCarthy PM, Thourani VH, Suri RM, Jacobs JP, Cox JL. Surgical ablation of atrial fibrillation in the United States: trends and propensity matched outcomes. *Ann Thorac Surg* 2017;104:493500.
847. Joshibayev S, Bolatbekov B. Early and long-term outcomes and quality of life after concomitant mitral valve surgery, left atrial size reduction, and radiofrequency surgical ablation of atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol* 2016;16:797803.
848. Driessen AHG, Berger WR, Bierhuizen MFA, Piersma FR, van den Berg NWE, Neefs J, Krul SPJ, van Boven WP, de Groot JR. Quality of life improves after thoracoscopic surgical ablation of advanced atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Ablation and Autonomic Modulation via Thoracoscopic Surgery (AFACT) study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:972980.
849. Castella M, Kotecha D, van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, Aragon D, Nunez M, Sandoval E, Casellas A, Mont L, van Boven WJ, Boersma LVA, van Putte BP. Thoracoscopic vs. catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. *Europace* 2019;21:746753.
850. Osmancik P, Budera P, Talavera D, Herman D, Vesela J, Prochazkova R, Rizov V, Kacer P. Improvement in the quality of life of patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation after hybrid ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2020;57:435442.
851. Kim HJ, Kim JS, Kim TS. Epicardial thoracoscopic ablation versus endocardial catheter ablation for management of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:729737.
852. Gammie JS, Haddad M, Milford-Beland S, Welke KF, Ferguson TB Jr, O'Brien SM, Griffith BP, Peterson ED. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2008;85:909914.
853. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Sheemin RJ, Tsao HM, Wilber D.
- 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528606.
854. van der Heijden CAJ, Vroomen L, Luermans JG, Vos R, Crijns H, Gelsomino S, La Meir M, Pison L, Maesen B. Hybrid versus catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;56:433443.
855. Velagic V, DEA C, Mugnai G, Irfan G, Hunuk B, Stroker E, Hacıoglu E, Umbrain V, Beckers S, Czaplá J, Wellens F, Nijs J, Brugada P, M LAM, Chierchia GB. Repeat procedures after hybrid thoracoscopic ablation in the setting of longstanding persistent atrial fibrillation: electrophysiological findings and 2-year clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:4150.
856. Osmancik P, Budera P, Zdarska J, Herman D, Petr R, Straka Z. Electrophysiological findings after surgical thoracoscopic atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2016;13:12461252.
857. Wang H, Han J, Wang Z, Yin Z, Liu Z, Jin Y, Han H. A prospective randomized trial of the cut-and-sew maze procedure in patients undergoing surgery for rheumatic mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155: 608617.
858. Lawrance CP, Henn MC, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Maniar HS, Damiano RJ Jr. A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:955961.
859. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ Jr. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:814.
860. Nuotio I, Hartikainen JE, Gronberg T, Biancari F, Airaksinen KE. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA* 2014;312:647649.
861. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:11871192.
862. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, Ruwald MH, Karasoy D, Gislason GH, Hansen J, Kober L, Husted S, Torp-Pedersen C. Thromboembolic risk in 16
- 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace* 2015;17:1823.
863. Lip GY. Cardioversion of atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 1995;71:457465.
864. Garg A, Khunger M, Seicean S, Chung MK, Tchou PJ. Incidence of thromboembolic complications within 30 days of electrical cardioversion performed within 48 hours of atrial fibrillation onset. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:487494.
865. Tampieri A, Cipriano V, Mucci F, Rusconi AM, Lenzi T, Cenni P. Safety of cardioversion in atrial fibrillation lasting less than 48 h without post-procedural anticoagulation in patients at low cardioembolic risk. *Intern Emerg Med* 2018;13:8793.
866. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transeophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:14111420.
867. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehman W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mugge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke JA, Group ACES. 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;109:9971003.
868. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VERT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:33463355.
869. Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J* 2018;39:29592971.
870. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, Mercuri MF, Grosso MA, Fernandez V, Al-Saady N, Pelekh N, Merkely B, Zenin S, Kushnir M, Spinar J, Batushkin V, de Groot JR, Lip GY; ENSURE-AF investigators. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016;388:19952003.
871. Telles-Garcia N, Dahal K, Kocherla C, Lip GYH, Reddy P, Dominic P. Non-vitamin K antagonists oral anticoagulants are as safe and effective as warfarin for cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;268:143148.
872. Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin-K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45:550556.

873. Kotecha D, Pollack CV Jr, De Caterina R, Renda G, Kirchhof P. Direct oral anticoagulants halve thromboembolic events after cardioversion of AF compared with warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:19841986.
874. Itainen S, Lehto M, Vasankari T, Mustonen P, Kotamaki M, Numminen A, Lahtela H, Bah A, Hartikainen J, Hekkala AM, Airaksinen JKE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients undergoing elective cardioversion. *Europace* 2018;20:565568.
875. Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, Cappato R, Meng IL, Kirsch B, van Eickels M, Cohen A; X-TRA study and CLOT-AF Registry Investigators. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J* 2016;178:126134.
876. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, Campbell WB, Havranek E, Murray K, Olshansky B, O'Neill G, Sami M, Schmidt S, Storm R, Zabalgaita M, Miller J, Chandler M, Nasco EM, Greene HL. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:19731980.
877. Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, Blumer V, Calkins H. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm* 2018;15:107115.
878. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;376:16271636.
879. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:18051811.
880. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, Fetsch T, Van Gelder IC, Gentlesk P, Grimaldi M, Hansen J, Hindricks G, Al-Khalidi HR, Massaro T, Mont L, Nielsen JC, Nolkner G, Piccini JP, De Potter T, Scherr D, Schotten U, Themistoclakis S, Todd D, Vijgen J, Di Biase L. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018;39:29422955.
881. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, Diener HC, Heidbuchel H, Mont L, Morillo CA, Abozguia K, Grimaldi M, Rauer H, Reimitz PE, Smolnik R, Monninghoff C, Kautzner J. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* 2019;40:30133021.
882. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:23692429.
883. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD005049.
884. Valembos L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD005049.
885. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423434.
886. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebocontrolled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014;35:33563364.
887. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, Callans DJ, Garcia F, Lin D, Marchlinski FE, Bala R, Dixit S, Riley M, Hutchinson MD, Cooper J, Russo AM, Verdino R, Gerstenfeld EP. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:1114.
888. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, Lorimer MF, Lau DH, Antic NA, Brooks AG, Abhayaratna WP, Kalman JM, Sanders P. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:20502060.
889. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Longterm effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:21592169.
890. Lafuente-Lafuente C, Valembos L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD005049.
891. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000;84:251257.
892. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, Vazquez Blanco M; GEFA Investigators-GEMA Group. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:341350.
893. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004;25:144150.
894. Singh SN, Singh BN, Reda DJ, Fye CL, Ezekowitz MD, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Antman EM, Falk RH, Lopez B, Tang XC. Comparison of sotalol versus amiodarone in maintaining stability of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (Sotalol-Amiodarone Fibrillation Efficacy Trial [Safe-T]). *Am J Cardiol* 2003;92:468472.
895. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, Tzerakis PG, Klapsinos NC, Chlouverakis GI, Vardas PE. Sotalol versus propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:15631566.
896. Gulizia M, Mangiameli S, Orazi S, Chiaranda G, Piccione G, Di Giovanni N, Colletti A, Pensabene O, Lisi F, Vasquez L, Grammatico A, Boriani G; PITAGORA Study Investigators. A randomized comparison of amiodarone and class IC antiarrhythmic drugs to treat atrial fibrillation in patients paced for sinus node disease: the Prevention Investigation and Treatment: A Group for Observation and Research on Atrial arrhythmias (PITAGORA) trial. *Am Heart J* 2008;155:100107.e1.
897. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:329345.
898. Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D, Blondeau L, Levesque S, Talajic M, Andrade JG, Dubuc M, Thibault B, Guerra PG, Macle L, Rivard L, Khairy P. Efficacy of amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction:

- a pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:13061313.
899. Massie BM, Fisher SG, Radford M, Deedwania PC, Singh BN, Fletcher RD, Singh SN. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1996;93:21282134.
900. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:7782.
901. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:381389.
902. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome: a systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:143149.
903. Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol* 2009;66:865869.
904. Lai SW, Lin CL, Liao KF, Lin CY. Amiodarone use and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Heart Rhythm* 2015;12:163166.
905. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV, Kennedy JI Jr, Murphy EJ, Goldschlager N. Practical management guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Am J Med* 2016;129:468475.
906. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706714.
907. Colby R, Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAPA* 2017;30:2326.
908. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;64:13171321.
909. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* 1989;80:15571570.
910. Stroobandt R, Stieles B, Hoebrechts R. Propafenone for conversion and prophylaxis of atrial fibrillation. Propafenone Atrial Fibrillation Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:418423.
911. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781788.
912. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:527532.
913. Podrid PJ, Anderson JL. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The Propafenone Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1996;78:430434.
914. Brembilla-Perrot B, Laporte F, Sellal JM, Schwartz J, Olivier A, Zinzus PY, Manenti V, Beurrier D, Andronache M, Louis P, Selton O, de la Chaise AT, De Chillou C. I: I atrial-flutter. Prevalence and clinical characteristics. *Int J Cardiol* 2013;168:32873290.
915. Gao X, Guha A, Buck B, Patel D, Snider MJ, Boyd M, Afzal M, Badin A, Godara H, Liu Z, Tyler J, Weiss R, Kalbfleisch S, Hummel J, Augustini R, Houmsse M, Daoud EG. Initiation and outcomes with Class Ic antiarrhythmic drug therapy. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2018;18:6872.
916. Richiardi E, Gaita F, Greco C, Gaschino G, Comba Costa G, Rosettani E, Brusca A. [Propafenone versus hydroquinidine in long-term pharmacological prophylaxis of atrial fibrillation]. *Cardiologia* 1992;37:123127.
917. Chimienti M, Cullen MT, Jr., Casadei G. Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: report from the Flecainide and Propafenone Italian Study Investigators. *Am J Cardiol* 1996;77:60A75A.
918. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;71:558563.
919. Aliot E, Denjoy I. Comparison of the safety and efficacy of flecainide versus propafenone in hospital out-patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation/ flutter. The Flecainide AF French Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77:66A71A.
920. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M, Frascarelli F, Giovannini T, Maioli M, Dabizzi RP. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;88:640645.
921. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, Sadowski ZP, Kalsch B, Camez A, Hewkin A, Eberle S; ERAFT Investigators. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rythmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002;90:13001306.
922. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G; Rythmol Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:941946.
923. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; Athena Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668678.
924. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DI-ONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597605.
925. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH, for the EURIDIS and ADO-NIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987999.
926. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:14811487.
927. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study G. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:26782687.
928. Wu C, Tcherny-Lessenot S, Dai W, Wang Y, Kechemir H, Gandhi S, Lin S, Juhaeri J. Assessing the risk for peripheral neuropathy in patients treated with dronedarone compared with that in other antiarrhythmics. *Clin Ther* 2018;40:450455.e1.
929. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:10891095.
930. Gao S, Dai W, Zhang L, Juhaeri J, Wang Y, Caubel P. Risk of cardiovascular events, stroke, congestive heart failure, interstitial lung disease, and acute liver injury: dronedarone versus amiodarone and other antiarrhythmics. *J Atr Fibrillation* 2013;6:890.
931. Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, Torp-Pedersen C, Nattel-Brule L, Page RL, Crijns HJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial. *Europace* 2014;16:174181.
932. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS,

- Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:22682276.
933. Friberg L. Safety of dronedarone in routine clinical care. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:23762384.
934. Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti-arrhythmic drugs. *Am Heart J* 2018;205:118127.
935. Khan MH, Rochlani Y, Aronow WS. Efficacy and safety of dronedarone in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:14071412.
936. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: an update. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:597602.
937. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:785791.
938. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Sutton A, Campbell P, Wright RA, Hall JA, Harcombe AA, Linker NJ, Stewart MJ, Davies A, de Belder MA. A randomized trial of prophylactic antiarrhythmic agents (amiodarone and sotalol) in patients with atrial fibrillation for whom direct current cardioversion is planned. *Am Heart J* 2006;151:863.e1-6.
939. Capucci A, Botto G, Molon G, Spampinato A, Favale S, Proclemer A, Porfilio A, Marotta T, Vimercati M, Boriani G; DAPHNE Study Investigators. The Drug And Pace Health clINical Evaluation (DAPHNE) study: a randomized trial comparing sotalol versus beta-blockers to treat symptomatic atrial fibrillation in patients with brady-tachycardia syndrome implanted with an antitachycardia pacemaker. *Am Heart J* 2008;156:373.e1-8.
940. Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990;82:1932199.
941. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993;72:44A50A.
942. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913920.
943. Andersen SS, Hansen ML, Gislason GH, Schramm TK, Folke F, Fosbol E, Abildstrom SZ, Madsen M, Kober L, Torp-Pedersen C. Antiarrhythmic therapy and risk of death in patients with atrial fibrillation: a nationwide study. *Europace* 2009;11:886891.
944. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a randomized, double-blind study. PRODIS Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:145152.
945. Lloyd EA, Gersh BJ, Forman R. The efficacy of quinidine and disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion from atrial fibrillation. A double-blind study comparing quinidine, disopyramide and placebo. *S Afr Med J* 1984;65:367369.
946. Karlson BW, Torstenson I, Abjorn C, Jansson SO, Peterson LE. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation. A placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J* 1988;9:284290.
947. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:11061116.
948. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObserva-
tional Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Europace* 2014;16:308319.
949. Dagnes N, Lewalter T, Lip GY, Pison L, Proclemer A, Blomstrom-Lundqvist C, Scientific Initiatives Committee EHRA. Current practice of antiarrhythmic drug therapy for prevention of atrial fibrillation in Europe: the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2013;15:478481.
950. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:12511258.
951. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:16691677.
952. Thanigaimani S, Lau DH, Agbaedeng T, Elliott AD, Mahajan R, Sanders P. Molecular mechanisms of atrial fibrosis: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15:247256.
953. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:21972204.
954. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:22992307.
955. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:18321839.
956. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006;152:8692.
957. McMurray JJ, Young JB, Dunlap ME, Granger CB, Hainer J, Michelson EL, Earle S, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA, CHARM Investigators. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Am Heart J* 2006;151:985991.
958. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712719.
959. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of reninangiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152:217222.
960. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlof B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006;296:12421248.
961. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA; CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:19972004.
962. Marott SC, Nielsen SF, Benn M, Nordestgaard BG. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J* 2014;35:12051214.

963. Goette A, Schon N, Kirchhof P, Breithardt G, Fetsch T, Hausler KG, Klein HU, Steinbeck G, Wegscheider K, Meinertz T. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:4351.
964. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention. *Europace* 2011;13:610625.
965. Reil JC, Hohl M, Selejan S, Lipp P, Drautz F, Kazakow A, Munz BM, Muller P, Steendijk P, Reil GH, Allesie MA, Bohm M, Neuberger HR. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:20982108.
966. Reil JC, Tauchnitz M, Tian Q, Hohl M, Linz D, Oberhofer M, Kaestner L, Reil GH, Thiele H, Steendijk P, Bohm M, Neuberger HR, Lipp P. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H1014H1023.
967. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, Hwang JJ, Kuo KT, Wu CK, Yu CC, Wang YC, Lai LP, Lin JL. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:758770.
968. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:13091321.
969. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, Vincent J, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:15981603.
970. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, Anand IS, O'Meara E, Rouleau JL, Sweitzer NK, Fang JC, Saksena S, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:689697.
971. Neefs J, van den Berg NW, Limpens J, Berger WR, Boekholdt SM, Sanders P, de Groot JR. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;231:155161.
972. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139146.
973. Nergardh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, Frick M. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007;28:13511357.
974. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, Du J, Guarguagli S, Hill M, Chen Z, Collins R, Casadei B. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:17441753.
975. Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW, PROSPER Executive. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d1250.
976. Pinho-Gomes AC, Reilly S, Brandes RP, Casadei B. Targeting inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition with statins. *Antioxid Redox Signal* 2014;20:12681285.
977. Humphries KH, Lee M, Sheldon R, Ramanathan K, Dorian P, Green M, Kerr CR; CARAF Investigators. Statin use and recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am Heart J* 2007;154:908913.
978. Bianconi L, Calo L, Mennuni M, Santini L, Morosetti P, Azzolini P, Barbato G, Biscione F, Romano P, Santini M. n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13:174181.
979. Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, Sillelta MG, Ferrazzi P, Gardner TJ, Latini R, Libby P, Lombardi F, O'Gara PT, Page RL, Tavazzi L, Tognoni G; OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012;308:20012011.
980. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011;13:473479.
981. Macchia A, Grancelli H, Varini S, Nul D, Laffaye N, Mariani J, Ferrante D, Badra R, Figal J, Ramos S, Tognoni G, Doval HC; GESICA Investigators. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:463468.
982. Kowey PR, Reiffel JA, Ellenbogen KA, Naccarelli GV, Pratt CM. Efficacy and safety of prescription omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:23632372.
983. Kochiadakis GE, Marketou ME, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Mavrakis HE, Kaleboubas MD, Vardas PE. Amiodarone, sotalol, or propafenone in atrial fibrillation: which is preferred to maintain normal sinus rhythm? *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:18831887.
984. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto GL, Broffoni T, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti M, Magnani B. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:621625.
985. Ehrlich JR, Look C, Kostev K, Israel CW, Goette A. Impact of dronedarone on the risk of myocardial infarction and stroke in atrial fibrillation patients followed in general practices in Germany. *Int J Cardiol* 2019;278:126132.
986. Camm AJ. Hopes and disappointments with antiarrhythmic drugs. *Int J Cardiol* 2017;237:7174.
987. De Vecchis R. Long-term antiarrhythmic drug treatment after atrial fibrillation ablation: does a too obstinate rhythm control strategy bring serious risk of proarrhythmia to ablated patients? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:117118.
988. Fabritz L, Kirchhof P. Predictable and less predictable unwanted cardiac drugs effects: individual pre-disposition and transient precipitating factors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;106:263268.
989. Reimold FR, Reynolds MR. Proarrhythmia and death with antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation, and the unfulfilled promise of comparative effectiveness research. *Am Heart J* 2018;205:128130.
990. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, Marshall V, Camm AJ, Shakir SAW. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open* 2017;7:e016627.
991. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:12161231.

992. Milan DJ, Saul JP, Somberg JC, Molnar J. Efficacy of intravenous and oral sotalol in pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Cardiology* 2017;136:5260.
993. Agusala K, Oesterle A, Kulkarni C, Caprio T, Subacius H, Passman R. Risk prediction for adverse events during initiation of sotalol and dofetilide for the treatment of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:490498.
994. Lin CY, Lin YJ, Lo LW, Chen YY, Chong E, Chang SL, Chung FP, Chao TF, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chang Y, Chien KL, Chiou CW, Chen SA. Factors predisposing to ventricular proarrhythmia during antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients with structurally normal heart. *Heart Rhythm* 2015;12:14901500.
995. Kaab S, Hinterseer M, Nabauer M, Steinbeck G. Sotalol testing unmasks altered repolarization in patients with suspected acquired long-QT-syndrome a case-control pilot study using i.v. sotalol. *Eur Heart J* 2003;24:649657.
996. Lehtonen A, Fodstad H, Laitinen-Forsblom P, Toivonen L, Kontula K, Swan H. Further evidence of inherited long QT syndrome gene mutations in antiarrhythmic drug-associated torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2007;4:603607.
997. Patten M, Maas R, Bauer P, Luderitz B, Sonntag F, Dlugniewski M, Hatala R, Opolski G, Muller HW, Meinertz T; SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;25:13951404.
998. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T, Oeff M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G; Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:13851394.
999. Vallurupalli S, Pothineni NV, Deshmukh A, Paydak H. Utility of routine exercise testing to detect rate-related QRS widening in patients without structural heart disease on class Ic antiarrhythmic agents (flecainide and propafenone). *Am J Cardiol* 2015;116:730732.
1000. Parkash R, Wells GA, Sapp JL, Healey JS, Tardif J-C, Greiss I, Rivard L, Roux JF, Gula L, Nault I. Effect of aggressive blood pressure control on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a randomized, open-label clinical trial (SMAC-AF [Substrate Modification With Aggressive Blood Pressure Control]). *Circulation* 2017;135:17881798.
1001. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, Alonso A. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:620625.
1002. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Longterm cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006;27:96106.
1003. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:310315.
1004. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:24712477.
1005. Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Park J, Pak HN, Lee MH, Joung B. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
1006. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of nonvitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke* 2017;48:857866.
1007. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:23152381.
1008. Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation* 2008;117:25832590.
1009. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, Heidbuchel H. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:234242.
1010. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streur M, Stubblefield T, Rytlewski J, Parvathaneni S, Nagarakanti R, Roden DM, Saavedra P, Ellis C, Whalen SP, Darbar D. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol* 2013;111:368373.
1011. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the 'holiday heart': alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555562.
1012. Conen D, Albert CM. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: how much is too much? *Am Coll Cardiol* 2014;64:290292.
1013. Liang Y, Mente A, Yusuf S, Gao P, Sleight P, Zhu J, Fagard R, Lonn E, Teo KK; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ* 2012;184:E857866.
1014. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281289.
1015. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Albertsen IE, Lane DA, Lip GY, Larsen TB. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. *Heart* 2013;99:10931099.
1016. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, Nicholls T, Costello B, Nanayakkara S, Prabhu S, Stub D, Azzopardi S, Vizi D, Wong G, Nalliah C, Sugumar H, Wong M, Kotschet E, Kaye D, Taylor AJ, Kistler PM. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;382:2028.
1017. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84:373383.
1018. Mont L. Arrhythmias and sport practice. *Heart* 2010;96:398405.
1019. Menezes AR, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, O'Keefe J, Di-Nicolantonio JJ, Morin DP, Abi-Samra FM. Lifestyle modification in the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;58:117125.
1020. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Viitasalo M. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998;316:17841785.
1021. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J* 2008;29:7178.
1022. Molina L, Mont L, Marrugat J, Berrueto A, Brugada J, Bruguera J, Rebato C, Elosua R. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. *Europace* 2008;10:618623.
1023. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation* 2013;5:789.
1024. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, Sibilliz KL, Lindschou J, Glud C, Taylor RS, Svendsen JH, Berg SK. Exercise-based cardiac

- rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD011197.
1025. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension* 2017;70:854861.
1026. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:30213104.
1027. Kim TH, Yang PS, Yu HT, Jang E, Shin H, Kim HY, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. *Eur Heart J* 2019;40:809819.
1028. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752759.
1029. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, Polyakov K, Ptaszynski P, Keweloh B, Yao CJ, Pokushalov EA, Romanov AB. Effect of renal denervation and catheter ablation vs catheter ablation alone on atrial fibrillation recurrence among patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension: the ERADICATE-AF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:248255.
1030. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P, Poulter N, Lip GY, Patel A, Group AC. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:11281135.
1031. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:621627.
1032. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O, Capoluongo MC, Lascar N, Pace C, Sardu C, Passavanti B, Barbieri M, Mauro C, Paolisso G. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;29:8892.
1033. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105:315318.
1034. Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Lee HJ, Lim WH, Kang SH, Han KD, Cha MJ, Cho Y, Oh IY, Oh S. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2016;223:953957.
1035. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29322.
1036. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, Bigger T, Cushman W, Goff D, Soliman EZ, Thomas A, Papademetriou V. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study). *Am J Cardiol* 2014;114:12171222.
1037. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:123.
1038. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G, Gong M, Meng L, Li G, Liu T. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:96.
1039. Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:210217.
1040. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: a study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33.
1041. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:21412147.
1042. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:897903.
1043. Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Levy P, Cowie MR, Doug McEvoy R. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol* 2018;271:281288.
1044. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364367.
1045. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2017;230:293300.
1046. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD, Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263276.
1047. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol* 2018;3:532540.
1048. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:300305.
1049. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP, Michaud GF, van der Geest R, Blankstein R, Steigner M, John RM, Jerosch-Herold M, Malhotra A, Kwong RY. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000421.
1050. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2015;116:17671773.
1051. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:4151.
1052. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna

- WP, Lau DH, Sanders P. Impact of CARDIOrespiratory Fitness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985996.
1053. Bonfanti L, Annovi A, Sanchis-Gomar F, Saccenti C, Meschi T, Ticinesi A, Cervellin G. Effectiveness and safety of electrical cardioversion for acute-onset atrial fibrillation in the emergency department: a real-world 10-year single center experience. *Clin Exp Emerg Med* 2019;6:6469.
1054. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Innes G, Heslop C, MacPhee J, Pourvali R, Heilbron B, McGrath L, Christenson J. Thirty-day and 1-year outcomes of emergency department patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical cause. *Ann Emerg Med* 2012;60:755765.e2.
1055. Boriani G, Proietti M, Laroche C, Diemberger I, Popescu MI, Riahi S, Shantsila A, Dan GA, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GYH; EORP-A Pilot General Registry Investigators. Changes to oral anticoagulant therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial fibrillation final report of the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Int J Cardiol* 2018;271:6874.
1056. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Dan GA, Kalarus Z, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. 'Real-world' management and outcomes of patients with paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation in Europe: the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation (EORP-AF) general pilot registry. *Europace* 2016;18:648657.
1057. Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, De Luca L, Di Lenarda A, Boriani G, Di Pasquale G, Nardi F, Scherillo M, Lucci D, Fabbri G, Maggioni AP; BLITZ-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study. *Europace* 2019;21:230238.
1058. Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Arias-Mendoza A, Alvarez-Sangabriel A, Eid-Lidt G, Gonzalez-Hermosillo A, Azar-Manzur F, Altamirano-Castillo A, Briseno-Cruz JL, Garcia-Martinez A, Mendoza-Garcia S, Martinez-Sanchez C. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol* 2015;66:148154.
1059. Krijthe BP, Leening MJ, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Unrecognized myocardial infarction and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2013;168:14531457.
1060. Chao TF, Huang YC, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Hsieh MH, Lip GY, Chen SA. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm* 2014;11:19411947.
1061. Sanclemente C, Yeste M, Suarez C, Coll R, Aguilar E, Sahuquillo JC, Lerma R, Monreal M; FRENA Investigators. Predictors of outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Intern Emerg Med* 2014;9:6977.
1062. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, Loefer L, Cushman M, Alonso A. Atrial fibrillation and risk of ST-segment-elevation versus non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2015;131:18431850.
1063. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA, Thacker EL, Judd S, Howard VJ, Howard G, Herrington DM, Cushman M. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:107114.
1064. Kravev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011;6:e24964.
1065. Guimaraes PO, Zakrofsky P, Goyal A, Lopes RD, Kaltenbach LA, Wang TY. Usefulness of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2019;123:1218.
1066. Erez A, Goldenberg I, Sabbag A, Nof E, Zahger D, Atar S, Pollak A, Dobrecky- Merye I, Beigel R, Matetzky S, Glikson M, Beinart R. Temporal trends and outcomes associated with atrial fibrillation observed during acute coronary syndrome: real-world data from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS), 2000-2013. *Clin Cardiol* 2017;40:275280.
1067. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87165.
1068. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsson T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407477.
1069. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K, ESC Scientific Document Group. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192193.
1070. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, Valgimigli M. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;40:37573767.
1071. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dages N, Hindricks G, Collet JP, Valgimigli M, Heidbuchel H, Lip GYH. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;22:3346.
1072. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K, Ogawa H; AFIRE Investigators. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:11031113.
1073. Karjalainen PP, Vikman S, Niemela M, Porela P, Ylitalo A, Vaitinen MA, Puurunen M, Airaksinen TJ, Nyman K, Vahlberg T, Airaksinen KE. Safety of percutaneous coronary intervention during uninterrupted oral anticoagulant treatment. *Eur Heart J* 2008;29:10011010.
1074. Vranckx P, Leebeek FW, Tijssen JG, Koolen J, Stammen F, Herman JP, de Winter RJ, van THAV, Backx B, Lindeboom W, Kim SY, Kirsch B, van Eickels M, Misselwitz F, Verheugt FW. Periprocedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLOER trial. *Thromb Haemost* 2015;114:258267.
1075. Vranckx P, Verheugt FW, de Maat MP, Ulmans VA, Regar E, Smits P, ten Berg JM, Lindeboom W, Jones RL, Friedman J, Reilly P, Leebeek FW. A randomised study of dabigatran in elective percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease patients. *EuroIntervention* 2013;8:10521060.

1076. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLÉ trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:16191629.
1077. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:981989.
1078. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, for the WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:11071115.
1079. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleiner E, Harper R, Manasse J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:15131524.
1080. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wilgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:24232434.
1081. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:15091524.
1082. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:13351343.
1083. Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, Oldgren J, Ten Berg JM, Kimura T, Hohnloser SH, Lip GYH, Bhatt DL. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:17261735a.
1084. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, Granger CB, Verheugt FWA, Li J, Ten Berg JM, Sarafoff N, Gibson CM, Alexander JH. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019;pii:2735647.
1085. Andreou I, Briassoulis A, Pappas C, Ikonomidis I, Alexopoulos D. Ticagrelor versus clopidogrel as part of dual or triple antithrombotic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32:287294.
1086. Fu A, Singh K, Abunassar J, Malhotra N, Le May M, Labinaz M, Glover C, Marquis JF, Froeschl M, Dick A, Hibbert B, Chong AY, So DY; CAPITAL Investigators. Ticagrelor in triple antithrombotic therapy: predictors of ischemic and bleeding complications. *Clin Cardiol* 2016;39:1923.
1087. Jackson LR, 2nd, Ju C, Zettler M, Messenger JC, Cohen DJ, Stone GW, Baker BA, Effron M, Peterson ED, Wang TY. Outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention receiving an oral anticoagulant and dual antiplatelet therapy: a comparison of clopidogrel versus prasugrel from the TRANSLATE-ACS study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:18801889.
1088. Sarafoff N, Martischign A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:20602066.
1089. Verlinden NJ, Coons JC, Isella CJ, Kane-Gill SL. Triple antithrombotic therapy with aspirin, P2Y12 inhibitor, and warfarin after percutaneous coronary intervention: an evaluation of prasugrel or ticagrelor versus clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22:546551.
1090. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, ESC Scientific Document Group. The
- 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:13301393.
1091. Pikija S, Sztrihá LK, Sebastian Mutzenbach J, Golaszewski SM, Sellner J. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs* 2017;31:747757.
1092. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:23322337.
1093. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 1983;14:688693.
1094. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:12051210.
1095. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423430.
1096. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, Treurniet KM, Majoie CB, Marquering HA, Mazya MV, San Roman L, Saver JL, Strbian D, Whiteley W, Hacke W. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* 2015;46:29812986.
1097. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolini L, Venti M, Palmerini F, Biagini S, Comi G, Previdi P, Silvestrelli G. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008;39:22492256.
1098. Kablau M, Kreisel SH, Sauer T, Binder J, Szabo K, Hennerici MG, Kern R. Predictors and early outcome of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:334341.
1099. Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, Dawson J, Warach S, Milling TJ, Engelter ST, Fischer U, Norrving B. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019;18:117126.
1100. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsvigoulis G, Vadikolias K, Li-antinioti C, Chondrogianni M, Bovi P, Carletti M, Cappellari M, Zedde M, Ntaios G, Karagkiozi E, Athanasakis G, Makaritsis K, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Becattini C, Mosconi MG, Cimini LA, Soloperto R, Masotti L, Vannucchi V, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Sohn SI, Marcheselli S, Mumoli N, De Lodovici ML, Bono G, Furie KL, Tadi P, Yaghi S, Toni D, Letteri F, Tassinari T, Kargiotis O, Lotti EM, Flomin Y, Mancuso M, Maccarrone M, Giannini N, Bandini F, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Scoditti U,

- Denti L, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Gurbali V, Orlandi G, Giuntini M, Chiti A, Giorli E, Gialdini G, Corea F, Ageno W, Bellesini M, Colombo G, Monaco S, Maimone Baronello M, Karapanayiotides T, Caso V. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6.
1101. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, Engelter ST, Bonati LH, De Marchis GM. Early start of DOAC after ischemic stroke: risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology* 2016;87:18561862.
1102. Arihiro S, Todo K, Koga M, Furui E, Kinoshita N, Kimura K, Yamagami H, Terasaki T, Yoshimura S, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Nagakane Y, Kameda T, Hasegawa Y, Shibuya S, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Matsuki T, Homma K, Takasugi J, Tokunaga K, Sato S, Kario K, Kitazono T, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: the SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAf) study. *Int J Stroke* 2016;11:565574.
1103. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, Kim YD, Park MS, Kim EG, Cha JK, Sung SM, Yoon BW, Bang OY, Seo WK, Hwang YH, Ahn SH, Kang DW, Kang HG, Yu KH, Phase 2 exploratory clinical study to assess the effects of xarelto versus warfarin on ischemia B, hospital stay in acute cerebral infarction patients with non-valvular atrial fibrillation study G. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:12061215.
1104. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2017;12:589596.
1105. Gonzalez ME, Klein FR, Riccio PM, Cassara FP, Munoz Giacomelli F, Racosta JM, Roberts ES, Sposato, LA. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:e486491.
1106. Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, Fang J, Fridman S, Paquet M, Saposnik G. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence. *Neurology* 2018;90:e924e931.
1107. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, Chan PS, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Freeman JV, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli GV, Reiffel JA, Singer, DE, Peterson ED, Piccini, JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: results from ORBIT-AF II (the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007633.
1108. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berezcki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:21912201.
1109. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmunzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RESPECT ESUS Steering Committee Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019;380:19061917.
1110. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, Haeusler KG, Mikulik R, Kasner SE, Toni D, Arauz A, Ntaios G, Hankey GJ, Perera K, Pagola J, Shuaib A, Lutsep H, Yang X, Uchiyama S, Endres M, Coutts SB, Karlinski M, Czlonkowska A, Molina CA, Santo G, Berkowitz SD, Hart RG, Connolly SJ. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation: secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019.
1111. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nagele T, Brachmann J, Jung W, Gahn G, Schmid E, Baezner H, Keller T, Petzold GC, Schrickel JW, Liman J, Wachter R, Schon F, Schabet M, Lindner A, Ludolph AC, Kimmig H, Jander S, Schlegel U, Gawaz M, Ziemann U. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke* 2017;12:985990.
1112. Li Y-G, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guillon L, Joung B, Wang Y-T, Lip GYH, Fauchier L. C2HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: a French nationwide study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012546.
1113. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casabon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370:24672477.
1114. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:24782486.
1115. Wachter R, Groschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J, Seegers J, Wasser K, Schulte A, Jurrjes F, Messerschmid A, Behnke N, Groschel S, Uphaus T, Grings A, Ibis T, Klimpe S, Wagner-Heck M, Arnold M, Protsenko E, Heuschmann PU, Conen D, Weber-Kruger M; Find-AF (randomised) Investigators and Coordinators. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AFRANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:282290.
1116. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhoff P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:33573364.
1117. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014;45:520526.
1118. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:377387.
1119. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016;86:261269.
1120. Levin LA, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, Davidson T. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace* 2015;17:207214.
1121. Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, Mamdani M, Thorpe KE, Dorian P, Sharma M, Laupacis A, Gladstone DJ, on behalf of the EMBRACE Steering Committee. Potential cost-effectiveness of ambulatory cardiac rhythm monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke* 2016;47:23802385.

1122. Shen AY, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:309315.
1123. Wilson D, Ambler G, Lee KJ, Lim JS, Shiozawa M, Koga M, Li L, Lovelock C, Chabriat H, Hennerici M, Wong YK, Mak HKF, Prats-Sanchez L, Martinez- Domeno A, Inamura S, Yoshifuji K, Arsava EM, Horstmann S, Purrucker J, Lam BYK, Wong A, Kim YD, Song TJ, Schrooten M, Lemmens R, Eppinger S, Gattringer T, Uysal E, Tanriverdi Z, Bornstein NM, Assayag EB, Halleivi H, Tanaka J, Hara H, Coutts SB, Hert L, Polymeris A, Seiffge DJ, Lyrer P, Algra A, Kappelle J, Al-Shahi Salman R, Jager HR, Lip GYH, Mattle HP, Panos LD, Mas JL, Legrand L, Karayiannis C, Phan T, Gunkel S, Christ N, Abrigo J, Leung T, Chu W, Chappell F, Makin S, Hayden D, Williams DJ, Kooi ME, van Dam- Nolen DHK, Barbato C, Browning S, Wiegertjes K, Tuladhar AM, Maaijwee N, Guevarra C, Yatawara C, Mendyk AM, Delmaire C, Kohler S, van Oostenbrugge R, Zhou Y, Xu C, Hilal S, Gyanwali B, Chen C, Lou M, Staals J, Bordet R, Kandiah N, de Leeuw FE, Simister R, van der Lugt A, Kelly PJ, Wardlaw JM, Soo Y, Fluri F, Srikanth V, Calvet D, Jung S, Kwa VIH, Engelter ST, Peters N, Smith EE, Yakushiji Y, Orken DN, Fazekas F, Thijs V, Heo JH, Mok Y, Veltkamp R, Ay H, Imaizumi T, Gomez-Anson B, Lau KK, Jouvent E, Rothwell PM, Toyoda K, Bae HJ, Marti-Fabregas J, Werring DJ. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol* 2019;18:653665.
1124. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, Sheth KN, Hanley DF, Ziai WC, Kamel H. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:15941600.
1125. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:11571163.
1126. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503511.
1127. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315322.
1128. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, Silverman S, Singhal AB, Nicolau JC, SomaRaju B, Mercuri MF, Antman EM, Braunwald E. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation- Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke* 2016;47:20752082.
1129. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, Joyner CD, Hart RG, Lip GY, O'Donnell M, Hohnloser SH, Hankey GJ, Shestakovska O, Yusuf S. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225231.
1130. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:12551262.
1131. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:241247.
1132. Salmonson T, Dogne JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:4247.
1133. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13:17901798.
1134. Anderson I, Cifu AS. Management of bleeding in patients taking oral anticoagulants. *JAMA* 2018;319:20322033.
1135. Milling TJ Jr, Refaai MA, Sarode R, Lewis B, Mangione A, Durn BL, Harman A, Lee ML, Goldstein JN. Safety of a four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for vitamin K antagonist reversal: an integrated analysis of two phase IIIb clinical trials. *Acad Emerg Med* 2016;23:466475.
1136. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Young G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Royle L, Weitz JI. Idarucizumab for dabigatran reversal full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431441.
1137. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:13261335.
1138. Levi M, Moore KT, Castillejos CF, Kubitza D, Berkowitz SD, Goldhaber SZ, Raghoebar M, Patel MR, Weitz JI, Levy JH. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2014;12:14281436.
1139. Nagalla S, Thomson L, Oppong Y, Bachman B, Chervoneva I, Kraft WK. Reversibility of apixaban anticoagulation with a four-factor prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Clin Transl Sci* 2016;9:176180.
1140. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, Lomeli B, Feussner A, Feng W, He L, Grosso MA, Lanz HJ, Antman EM. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015;131:8290.
1141. Isnard R, Bauer F, Cohen-Solal A, Damy T, Donal E, Galinier M, Hagege A, Jourdain P, Leclercq C, Sabatier R, Trochu JN, Cohen A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:641650.
1142. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015;17:11921200.
1143. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, Giannetti N, Grzeslo A, Hamilton PG, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, McKelvie RS, Moe GW, Rajda M, Swiggum E, Virani SA, Zieroth S, Al-Hesayen A, Cohen-Solal A, D'Astous M, De S, Estrella-Holder E, Fremes S, Green L, Haddad H, Harkness K, Hernandez AF, Kouz S, LeBlanc MH, Masoudi FA, Ross HJ, Roussin A, Sussex B. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33:13421433.
1144. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, Kistler PM, Briffa T, Wong J, Abhayaratna W, Thomas L, Audehm R, Newton P, O'Loughlin J, Branagan M, Connell C. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society

- of Australia and New Zealand: Guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ* 2018;27:11231208.
1145. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group.
- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:21292200.
1146. Kelly JP, DeVore AD, Wu J, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, Felker GM, Piccini JP, Allen LA, Heidenreich PA, Peterson ED, Yancy CW, Fonarow GC, Hernandez AF. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from Get With The Guidelines-Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011560.
1147. Filippatos G, Farmakis D. How to use beta-blockers in heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:28972900.
1148. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Lip GY. beta-Blockers in atrial fibrillation patients with or without heart failure: association with mortality in a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002597.
1149. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:10051011.
1150. Barbash IM, Minha S, Ben-Dor I, Dvir D, Torguson R, Aly M, Bond E, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Predictors and clinical implications of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:468477.
1151. Eguchi K, Ohtaki E, Matsumura T, Tanaka K, Tohbaru T, Iguchi N, Misu K, Asano R, Nagayama M, Sumiyoshi T, Kasegawa H, Hosoda S. Pre-operative atrial fibrillation as the key determinant of outcome of mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:18661872.
1152. Maan A, Heist EK, Passeri J, Inglessis I, Baker J, Ptaszek L, Vlahakes G, Ruskin JN, Palacios I, Sundt T, Mansour M. Impact of atrial fibrillation on outcomes in patients who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2015;115:220226.
1153. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM 3rd, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006;82:13921399.
1154. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM 3rd. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007;84:434442.
1155. Lim E, Barlow CW, Hosseinpour AR, Wisbey C, Wilson K, Pidgeon W, Charman S, Barlow JB, Wells FC. Influence of atrial fibrillation on outcome following mitral valve repair. *Circulation* 2001;104:15963.
1156. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Babuty D, Angoulvant D, Lip GY, Fauchier L. Prognostic value of CHA2DS2-VASc score in patients with 'non-valvular atrial fibrillation' and valvular heart disease: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur Heart J* 2015;36:18221830. 11547. Lip GYH, Jensen M, Melgaard L, Skjoth F, Nielsen PB, Larsen TB. Stroke and bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: evaluating 'valvular heart disease' in a nationwide cohort study. *Europace* 2019;21:3340.
1158. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;1:12091212.
1159. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, Bourguignon T, Mirza A, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY, Fauchier L. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2016;115:10561063.
1160. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis. *Circulation* 2017;135:714716.
1161. Kim JY, Kim SH, Myong JP, Kim YR, Kim TS, Kim JH, Jang SW, Oh YS, Lee MY, Rho TH. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:11231131.
1162. Bisson A, Bodin A, Clementy N, Bernard A, Babuty D, Lip GYH, Fauchier L. Stroke, thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation according to the EHRA valvular heart disease classification. *Int J Cardiol* 2018;260:9398.
1163. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wohrle J. Apixaban in patients with atrial fibrillation after transfemoral aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:6674.
1164. Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimaraes AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schafer U, Seeger J, Tchetche D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R, Windecker S, for the GALILEO Investigators. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020;382:120129.
1165. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kaptekin AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoon ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:12061214.
1166. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:337351.
1167. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:13291336.
1168. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625635.
1169. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013;29:S178.
1170. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:38163822.
1171. Banerjee A, Fauchier L, Vourc'h P, Andres CR, Taillandier S, Halimi JM, Lip GYH. A prospective study of estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2014;145:13701382.
1172. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, Vourc'h P, Angoulvant D, Babuty D, Halimi JM, Lip GYH. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2018;198:3945.
1173. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016;134:2436.
1174. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961970.

1175. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:23872394.
1176. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanan F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:28212830.
1177. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, Bunz TJ, Eriksson D, Meinecke AK, Baker WL. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019;132:10781083.
1178. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, Jardine MJ, Sood MM, Garg AX, Palmer SC, Mark PB, Wheeler DC, Jha V, Freedman B, Johnson DW, Perkovic V, Badve SV. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:181189.
1179. Pokorney SD. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16 November 2019.
1180. Violi F, Davi G, Hiatt W, Lip GY, Corazza GR, Perticone F, Proietti M, Pignatelli P, Vestri AR, Basili S; ARAPACIS Study Investigators. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:22552256.
1181. Bruere H, Fauchier L, Bernard Brunet A, Pierre B, Simeon E, Babuty D, Clementy N. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation. *Am J Med* 2015;128:3037.
1182. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrototoxic state. *Am J Med* 1982;72:903906.
1183. Kristensen SL, Lindhardtsen J, Ahlehoff O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: a nationwide study. *Europace* 2014;16:477484.
1184. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105112.e15.
1185. Caldeira D, Barra M, Ferreira A, Rocha A, Augusto A, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Systematic review with meta-analysis: the risk of major gastrointestinal bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:12391249.
1186. Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P, Desai J, Wallentin LC, Ezekowitz M, Connolly S, Reilly P, Brueckmann M, Ilgenfritz J, Aisenberg J. Locations and mucosal lesions responsible for major gastrointestinal bleeding in patients on warfarin or dabigatran. *Dig Dis Sci* 2018;63:18781889.
1187. Chai-Adisaksoha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Crowther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2015;114:819825.
1188. O'Dea D, Whetteckey J, Ting N. A prospective, randomized, open-label study to evaluate two management strategies for gastrointestinal symptoms in patients newly on treatment with dabigatran. *Cardiol Ther* 2016;5:187201.
1189. Lai HC, Chien WC, Chung CH, Lee WL, Wu TJ, Wang KY, Liu CN, Liu TJ. Atrial fibrillation, liver disease, antithrombotics and risk of cerebrovascular events: a population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2016;223:829837.
1190. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173180.
1191. Potpara TS, Lip GY. Drug-induced liver injury with oral anticoagulants: a threat or not? *Heart* 2017;103:809811.
1192. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Buller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Thromb Res* 2018;170:102108.
1193. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:8998.
1194. Bonde AN, Blanche P, Staerk L, Gerds TA, Gundlund A, Gislason G, Torp-Pedersen C, Lip GYH, Hlatky MA, Olesen JB. Oral anticoagulation among atrial fibrillation patients with anaemia: an observational cohort study. *Eur Heart J* 2019.
1195. Arun M, Brauneis D, Doros G, Shelton AC, Sloan JM, Quillen K, Ruberg FL, Sanchrawala V, Varga C. The incidence of atrial fibrillation among patients with AL amyloidosis undergoing high-dose melphalan and stem cell transplantation: experience at a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:13491351.
1196. Yuan M, Tse G, Zhang Z, Han X, Wu WKK, Li G, Xia Y, Liu T. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Ther* 2018;36:e12475.
1197. Ganatra S, Sharma A, Shah S, Chaudhry GM, Martin DT, Neilan TG, Mahmood SS, Barac A, Groarke JD, Hayek SS, Dani S, Venesy D, Patten R, Nohria A. Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:14911500.
1198. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foa R, Gaidano G, Ghia PP, Martelli M, Marasca R, Massaia M, Mauro FR, Minotti G, Molica S, Montillo M, Pinto A, Tedeschi A, Vitolo U, Zinzani PL. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol* 2018;36:624632.
1199. Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. Risk of atrial fibrillation and bleeding diathesis associated with ibrutinib treatment: a systematic review and pooled analysis of four randomized controlled trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:3137.e13.
1200. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469473.
1201. Lane DA, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005155.
1202. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119125.
1203. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly Germans. *Europace* 2013;15:14361444.
1204. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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;285:23702375.
1205. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 2013;15:486493.
1206. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213220.
1207. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:827837.

1208. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546554.
1209. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157164.
1210. Biteker M, Basaran O, Dogan V, Altun I, Ozpamuk Karadeniz F, Tekkesin AI, Cakilli Y, Turkkan C, Hamidi M, Demir V, Gursoy MO, Tek Ozturk M, Aksan G, Seyis S, Balli M, Alici MH, Bozyel S. Real-world clinical characteristics and treatment patterns of individuals aged 80 and older with nonvalvular atrial fibrillation: results from the ReAl-life Multicenter Survey Evaluating Stroke Study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:16841690.
1211. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, Fortune G, Flaker GC, Rich MW, Radford MJ. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in Medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 2000;31:822827.
1212. Ghaswalla PK, Harpe SE, Slattum PW. Warfarin use in nursing home residents: results from the 2004 national nursing home survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:2536.e2.
1213. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, Kirchhof P, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol* 2016;203:660666.
1214. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation* 2018;10:1870.
1215. Proietti M, Laroche C, Opolski G, Maggioni AP, Boriani G, Lip GYH, on behalf of the AF Gen Pilot Investigators. 'Real-world' atrial fibrillation management in Europe: observations from the 2-year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase. *Europace* 2017;19:722733.
1216. Singh P, Arreval PS, Peterson GM, Bereznicki LR. Evaluation of antithrombotic usage for atrial fibrillation in aged care facilities. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:166171.
1217. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol* 2016;13:226232.
1218. Deandrea S, Bravi F, Turati F, Lucenteforte E, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in older people in nursing homes and hospitals. A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:407415.
1219. Phelan EA, Mahoney JE, Voit JC, Stevens JA. Assessment and management of fall risk in primary care settings. *Med Clin North Am* 2015;99:281293.
1220. Donze J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, Aujesky D. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773778.
1221. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* 2008;42: 523532.
1222. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;147:590592.
1223. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:159166.
1224. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WAS-PO). *Age Ageing* 2007;36:151156.
1225. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:857864.
1226. Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:300306.
1227. Alnsasra H, Haim M, Senderey AB, Reges O, Leventer-Roberts M, Arnson Y, Leibowitz M, Hoshen M, Avgil-Tsadok M. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: experience from the real world. *Heart Rhythm* 2019;16:3137.
1228. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RELY) trial. *Circulation* 2011;123:23632372.
1229. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W, Paolini JF, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130:138146.
1230. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:18641872.
1231. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iekushi K, Yamanaka S, Tajiri M; J-ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to age. *Circ J* 2014;78:13491356.
1232. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, Nordio F, Murphy SA, Kimura T, Jin J, Lanz H, Mercuri M, Braunwald E, Antman, EM. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003432.
1233. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol* 2018;72:105112.
1234. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, Lanan F, Yusuf S, Hart RG. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing* 2016;45:7783.
1235. Ruiz Ortiz M, Muniz J, Rana Miguez P, Roldan I, Marin F, Asuncion Esteve- Pastor M, Cequier A, Martinez-Selles M, Bertomeu V, Anguita M; FANTASIA Study Investigators. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace* 2018;20:15771583.
1236. Deitelzweig S, Keshishian A, Li X, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Balachander N, Rosenblatt L, Mardekian J, Pan X, Nadkarni A, Di Fusco M, Garcia Reeves AB, Yuce H, Lip GYH. Comparisons between oral anticoagulants among older nonvalvular atrial fibrillation patients. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:16621671.
1237. Dillinger JG, Aleil B, Cheggour S, Benhamou Y, Bejot Y, Marechaux S, Delluc A, Bertoletti L, Lellouche N. Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;111:8594.

1238. Nieuwlaar R, Olsson SB, Lip GY, Camm AJ, Breithardt G, Capucci A, Meeder JG, Prins MH, Levy S, Crijns HJ; Euro Heart Survey Investigators. Guideline-adherent antithrombotic treatment is associated with improved outcomes compared with undertreatment in high-risk patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation*. *Am Heart J* 2007;153:10061012.
1239. Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, Gabbai D, Marchionni N, Boriani G, Maggioni AP, Popescu MI, Rasmussen LH, Crijns H, Lip GYH; EORP-AF Investigators. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: the EORP-AF General Pilot Registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:326334.
1240. Paciullo F, Proietti M, Bianconi V, Nobili A, Pirro M, Mannucci PM, Lip GYH, Lupattelli G; REPOSI Investigators. Choice and outcomes of rate control versus rhythm control in elderly patients with atrial fibrillation: a report from the REPOSI Study. *Drugs Aging* 2018;35:365373.
1241. Shariff N, Desai RV, Patel K, Ahmed MI, Fonarow GC, Rich MW, Aban IB, Banach M, Love TE, White M, Aronow WS, Epstein AE, Ahmed A. Rate-control versus rhythm-control strategies and outcomes in septuagenarians with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013;126:887893.
1242. Purmah Y, Proietti M, Laroche C, Mazurek M, Tahmatzidis D, Boriani G, Novo S, Lip GYH; EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Rate vs. rhythm control and adverse outcomes among European patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:243252.
1243. Abdin A, Yalin K, Lyan E, Sawan N, Liosis S, Meyer-Saraei R, Elsner C, Lange SA, Heeger CH, Eitel C, Eitel I, Tilz RR. Safety and efficacy of cryoballoon ablation for the treatment of atrial fibrillation in elderly patients. *Clin Res Cardiol* 2019;108:167174.
1244. Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, Schweikert RA, Saliba W, Saad EB, Bash D, Williams-Andrews M, Rossillo A, Erciyes D, Khaykin Y, Burkhardt JD, Joseph G, Tchou PJ, Natale A. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:813.
1245. Bulava A, Hanis J, Dusek L. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians-10-year experience of a one high-volume center. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:575581.
1246. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB, Nelson J, Day JD. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:146152.
1247. Heeger CH, Bellmann B, Fink T, Bohnen JE, Wissner E, Wohlmuth P, Rottner L, Sohns C, Tilz RR, Mathew S, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, Luker J, Sultan A, Plenge T, Goldmann B, Ouyang F, Kuck KH, Metzner I, Metzner A, Steven D, Rillig A. Efficacy and safety of cryoballoon ablation in the elderly: a multicenter study. *Int J Cardiol* 2019;278:108113.
1248. Kis Z, Noten AM, Martirosyan M, Hendriks AA, Bhagwandien R, Szili-Torok T. Comparison of long-term outcome between patients aged <65 years vs. ≥65 years after atrial fibrillation ablation. *J Geriatr Cardiol* 2017;14:569574.
1249. Lim T, Day D, Weiss P, Crandall BG, May HAT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Lappe DL, Mahapatra S, Bunch TJ. More aggressive left atrial ablation in elderly patients does not increase procedural complications. *J Innov Card Rhythm Manag* 2011;2:206211.
1250. Lin T, Du X, Bai R, Chen YW, Yu RH, Long DY, Tang RB, Sang CH, Li SN, Ma CS, Dong JZ. Long-term results of single-procedure catheter ablation for atrial fibrillation in pre- and post-menopausal women. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:120125.
1251. Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Giannopoulos G, Kareliotis V, Deftereos S, Sideris A. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2014;11:291295.
1252. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, Rillig A, Mathew S, Schmidt B, Chun J, Wohlmuth P, Deiss S, Lemes C, Maurer T, Fink T, Heeger C, Ouyang F, Kuck KH, Metzner A. Ablation of atrial fibrillation in patients ≥75 years: long-term clinical outcome and safety. *Europace* 2016;18:543549.
1253. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, Burkhardt JD, Horton R, Bai R, Mohanty S, Pump A, Gibson D, Coutts L, Hongo R, Behr S, Natale A. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:687693.
1254. Tan HW, Wang XH, Shi HF, Yang GS, Zhou L, Gu JN, Jiang WF, Liu X. Efficacy, safety and outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Int J Cardiol* 2010;145:147148.
1255. Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, Dixit S, Gerstenfeld E, Marchlinski FE. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:621626.
1256. Abugattas JP, Iacopino S, Moran D, De Regibus V, Takarada K, Mugnai G, Stroker E, Coutino-Moreno HE, Choudhury R, Storti C, De Greef Y, Paparella G, Brugada P, de Asmundis C, Chierchia GB. Efficacy and safety of the second generation cryoballoon ablation for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients over 75 years: a comparison with a younger cohort. *Europace* 2017;19:17981803.
1257. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, Weiss JP, Mallender C, Osborn JS, Anderson JL, Day JD. The impact of age on 5-year outcomes after atrial fibrillation catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:141146.
1258. Guiot A, Jongnarangsin K, Chugh A, Suwanagool A, Latchamsetty R, Myles JD, Jiang Q, Crawford T, Good E, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Anticoagulant therapy and risk of cerebrovascular events after catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:3643.
1259. Kusumoto F, Prussak K, Wiesinger M, Pullen T, Lynady C. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in older patients: outcomes and complications. *J Interv Card Electrophysiol* 2009;25:3135.
1260. Liu Y, Huang H, Huang C, Zhang S, Ma C, Liu X, Yang Y, Cao K, Wu S, Wang F; National Atrial Fibrillation Working Group of Chinese Society of Pacing and Electrophysiology. Catheter ablation of atrial fibrillation in Chinese elderly patients. *Int J Cardiol* 2011;152:266267.
1261. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:143149.
1262. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J, Calkins H. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:627631.
1263. Srivatsa UN, Danielsen B, Anderson I, Amsterdam E, Pezeshkian N, Yang Y, White RH. Risk predictors of stroke and mortality after ablation for atrial fibrillation: the California experience 2005-2009. *Heart Rhythm* 2014;11:18981903.
1264. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:453460.
1265. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Day JD, Johanning K, Long Y, Mallender C, Olson JL, Osborn JS, Weiss JP, Bunch TJ. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014;11:22062213.
1266. Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler M, Day JD, Weiss JP, Osborn JS, Mallender C, Anderson JL, Bunch TJ. Percent time with a supratherapeutic INR in atrial fibrillation patients also using an antiplatelet agent is associated with long-term risk of dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:11801186.

1267. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, Malender C, Osborn JS, Stevens SM, Weiss JP, Woller SC, Bunch TJ. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;118:210214.
1268. Zhang C, Gu ZC, Shen L, Pan MM, Yan YD, Pu J, Liu XY, Lin HW. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci* 2018;10:258.
1269. Sogaard M, Skjoth F, Jensen M, Kjaeldgaard JN, Lip GYH, Larsen TB, Nielsen PB. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011358.
1270. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J* 2019;40:23272335.
1271. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:589594.
1272. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, Hofman A, Breteler M, Stricker BH. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:561566.
1273. Jensen AS, Idorn L, Norager B, Vejstrup N, Sondergaard L. Anticoagulation in adults with congenital heart disease: the who, the when and the how? *Heart* 2015;101:424429.
1274. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:13631371.
1275. Caldeira D, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018;4:111118.
1276. Ammash NM, Phillips SD, Hodge DO, Connolly HM, Grogan MA, Friedman PA, Warnes CA, Asirvatham SJ. Outcome of direct current cardioversion for atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2012;154:270274.
1277. Feltes TF, Friedman RA. Transesophageal echocardiographic detection of atrial thrombi in patients with nonfibrillation atrial tachyarrhythmias and congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:13651370.
1278. Roos-Hesseling J, Meijboom F, Spitaels S, van Domburg R, van Rijen E, Utens E, Bogers A, Simoons M, Simoons ML. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age. A prospective follow-up study of 2133 years. *Eur Heart J* 2003;24:190197.
1279. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Bejot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S, Vaduva C, Dequatre-Ponchelle N, Sibon I, Garnier P, Ferrier A, Timsit S, Robinet-Borgomano E, Sablot D, Lacour JC, Zuber M, Favrole P, Pinel JF, Apoil M, Reiner P, Lefebvre C, Guerin P, Piot C, Rossi R, Dubois-Rande JL, Eicher JC, Meneveau N, Lusson JR, Bertrand B, Schleich JM, Godart F, Thambo JB, Leborgne L, Michel P, Pierard L, Turc G, Barthelet M, Charles-Nelson A, Weimar C, Moulin T, Juliard JM, Chatellier G; CLOSE Investigators. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017;377:10111021.
1280. Gutierrez SD, Earing MG, Singh AK, Tweddell JS, Bartz PJ. Atrial tachyarrhythmias and the Cox-maze procedure in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2013;8:434439.
1281. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, Sasako Y, Kitamura S, Kosakai Y. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation* 1998;98:11399402.
1282. Shim H, Yang JH, Park PV, Jeong DS, Jun TG. Efficacy of the maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46:98103.
1283. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease: evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:10321040.
1284. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2008;5:704709.
1285. Zellerhoff S, Pistulli R, Monnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Kobe J, Steinbeck G, Kaab S, Haverkamp W, Fabritz L, Gaudus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Bocker D, Kirchhof P. Atrial arrhythmias in long-QT syndrome under daily life conditions: a nested case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:401407.
1286. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M. Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003;108:965970.
1287. Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Schimpf R. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol* 2005;38:7580.
1288. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006;27:24402447.
1289. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmasso P, Borggrefe M, Gaita F. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:587595.
1290. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:802812.
1291. Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J. Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:879884.
1292. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:11691175.
1293. Francis J, Antzelevitch C. Atrial fibrillation and Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:11491153.
1294. Rodriguez-Manero M, Namdar M, Sarkozy A, Casado-Arroyo R, Ricciardi D, de Asmundis C, Chierchia GB, Wauters K, Rao JY, Bayrak F, Van Malderen S, Brugada P. Prevalence, clinical characteristics and management of atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013;111:362367.
1295. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haissaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study part 2. *Circulation* 2013;128:17391747.
1296. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, Berne P, Tolosana JM, Gomez-Juanatey A, Berrueto A, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Mont L, Brugada R, Brugada J. Patients with Brugada syndrome and implanted cardioverter-defibrillators: long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:19912002.
1297. Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, Fukamizu S, Nagaoka I, Horie M, Harada K, Hiraoka M. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J* 2007;71:16061609.
1298. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Gow RM, Green MS, Birnie DH, Krahn AD. Ar-

- rhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2011;8:864871.
1299. Siontis KC, Geske JB, Ong K, Nishimura RA, Ommen SR, Gersh BJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001002.
1300. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014;100:465472.
1301. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, Rastegar H, Estes NAM, Maron MS, Maron BJ. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2017;136:24202436.
1302. Rowin EJ, Orfanos A, Estes NAM, Wang W, Link MS, Maron MS, Maron BJ. Occurrence and natural history of clinically silent episodes of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;119:18621865.
1303. van Velzen HG, Theuns DA, Yap SC, Michels M, Schinkel AF. Incidence of device-detected atrial fibrillation and long-term outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017;119:100105.
1304. Klopotoski M, Kwapiszewska A, Kukula K, Jamiolkowski J, Dabrowski M, Derejko P, Orezak A, Baranowski R, Spiewak M, Marczak M, Klisiewicz A, Szeptietowska B, Chmielak Z, Witkowski A. Clinical and echocardiographic parameters as risk factors for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;41:13361340.
1305. Choi YJ, Choi EK, Han KD, Jung JH, Park J, Lee E, Choe W, Lee SR, Cha MJ, Lim WH, Oh S. Temporal trends of the prevalence and incidence of atrial fibrillation and stroke among Asian patients with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2018;273:130135.
1306. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2010;106:720722.
1307. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele AS, Judge DP, Tandri H, Calkins H. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013;10:16611668.
1308. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, Mueller-Burri SA, Wolber T, Haegeli LM, Krasniqi N, Tanner FC, Steffel J, Brunckhorst C, Duru F. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J* 2014;78:28542861.
1309. Bourfiss M, Te Riele AS, Mast TP, Cramer MJ, Van Der Heijden JF, Van Veen TA, Loh P, Dooijes D, Hauer RN, Velthuis BK. Influence of genotype on structural atrial abnormalities and atrial fibrillation or flutter in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:14201428.
1310. Mussigbrodt A, Knopp H, Efimova E, Weber A, Bertagnoli L, Hilbert S, Kosiuk J, Dinov B, Bode K, Kircher S, Dages N, Richter S, Sommer P, Husser D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Supraventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associate with long-term outcome after catheter ablation of ventricular tachycardias. *Europace* 2018;20:11821187.
1311. Tonet JL, Castro-Miranda R, Iwa T, Poulain F, Frank R, Fontaine GH. Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1991;67:1153.
1312. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, Edvardsen T, Haugaa KH. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2018;39:853860.
1313. van Rijsingen IA, Nannenberg EA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensén J, Hermans-van Ast JF, van der Kooij AJ, van Tintelen JP, van den Berg MP, Grasso M, Serio A, Jenkins S, Rowland C, Richard P, Wilde AA, Perrot A, Pankuweit S, Zwinderman AH, Charron P, Christiaans I, Pinto YM. Genderspecific differences in major cardiac events and mortality in lamin A/C mutation carriers. *Eur J Heart Fail* 2013;15:376384.
1314. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AF, Waintraub X, Charron P, Rollin A, Richard P, Stevenson WG, Macintyre CJ, Ho CY, Thompson T, Vohra JK, Kalman JM, Zeppenfeld K, Sacher F, Tedrow UB, Lakdawala NK. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:22992307.
1315. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, Mannarino S, Gambarin F, Favalli V, Grasso M, Agozzino M, Campana C, Gavazzi A, Febo O, Marini M, Landolina M, Mortara A, Piccolo G, Vigano M, Tavazzi L, Arbustini E. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:12501260.
1316. Stollberger C, Blazek G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. Atrial fibrillation in left ventricular noncompaction with and without neuromuscular disorders is associated with a poor prognosis. *Int J Cardiol* 2009;133:4145.
1317. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, Ozeke O, Yildiz A, Topaloglu S, Devenci B, Sahin O, Kisacik HL, Korkmaz S. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail* 2006;12:726733.
1318. Li S, Zhang C, Liu N, Bai H, Hou C, Wang J, Song L, Pu J. Genotype-positive status is associated with poor prognoses in patients with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009910.
1319. Pappone C, Radinovic A, Manguso F, Vicedomini G, Sala S, Sacco FM, Ciconte G, Saviano M, Ferrari M, Sommariva E, Sacchi S, Ciaccio C, Kallergis EM, Santinelli V. New-onset atrial fibrillation as first clinical manifestation of latent Brugada syndrome: prevalence and clinical significance. *Eur Heart J* 2009;30:29852992.
1320. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:394396.
1321. Peters S. Atrial arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy: at the beginning or at the end of the disease story? *Circ J* 2015;79:446.
1322. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, Atherton J, Vidaillet HJ, Jr., Spudich S, De Girolami U, Seidman JG, Seidman C, Muntoni F, Muehle G, Johnson W, McDonough B. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *N Engl J Med* 1999;341:17151724.
1323. Olesen MS, Yuan L, Liang B, Holst AG, Nielsen N, Nielsen JB, Hedley PL, Christiansen M, Olesen SP, Haunso S, Schmitt N, Jespersen T, Svendsen JH. High prevalence of long QT syndrome-associated SCN5A variants in patients with early-onset lone atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:450459.
1324. Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, Scrocco C, Castagno D, Richiardi E, Giachino D, Bianchi F, Barbonaglia L, Ferraro A. Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern: prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm* 2014;11:259265.
1325. Conte G, Dewals W, Sieira J, de Asmundis C, Ciconte G, Chierchia GB, Di Giovanni G, Baltogiannis G, Saitoh Y, Levinstein M, La Meir M, Wellens F, Pappaert G, Brugada P. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management, and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:22722279.
1326. Lee SE, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2017;103:14961501.
1327. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:25172524.
1328. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic

- cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858864.
1329. Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, Bloise R, Catalano O, Moro G, Tibollo V, Morini M, Bellazzi R, Napolitano C, Bagnardi V, Priori SG. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:25402550.
1330. Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH. Sudden death in a young man with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:13191321.
1331. Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J. Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2014;11:5866.
1332. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2019;40:29532961.
1333. Sugiyasu A, Oginosawa Y, Nogami A, Hata Y. A case with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia unmasked after successful ablation of atrial tachycardias from pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:e2124.
1334. Veltmann C, Kuschyk J, Schimpf R, Streithner F, Schoene N, Borggrefe M, Wolpert C. Prevention of inappropriate ICD shocks in patients with Brugada syndrome. *Clin Res Cardiol* 2010;99:3744.
1335. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979;301:10801085.
1336. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, DeTeresa SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalaki P, Zaza A; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:655720.
1337. Morady F, DiCarlo LA, Jr., Baerman JM, De Buitler M. Effect of propranolol on ventricular rate during atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:492496.
1338. Sellers TD Jr, Bashore TM, Gallagher JJ. Digitalis in the pre-excitation syndrome. Analysis during atrial fibrillation. *Circulation* 1977;56:260267.
1339. Glatzer KA, Dorostkar PC, Yang Y, Lee RJ, Van Hare GF, Keung E, Modin G, Scheinman MM. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation* 2001;104:19331939.
1340. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and longterm follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:13571363.
1341. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, Sharma AD, Fujimura O. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillatory cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:14081414.
1342. Crijns HJ, den Heijer P, van Wijk LM, Lie KI. Successful use of flecainide in atrial fibrillation with rapid ventricular rate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1988;115:13171321.
1343. Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2010;5:421426.
1344. Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, Billimoria Z, Turakhia MP, Friedman PA, Madhavan M, Kapa S, Noseworthy PA, Cha YM, Gersh B, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation* 2017;135:619621.
1345. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ; Zahara Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:23032311.
1346. Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, Webb GD, Fernandes SM, Landzberg MJ. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012;98:145151.
1347. Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, Kwan DM, Shen AY. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women: a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003182.
1348. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008;31:538541.
1349. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Jung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:31653241.
1350. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:268269.
1351. Moore JS, Teefey P, Rao K, Berlowitz MS, Chae SH, Yankowitz J. Maternal arrhythmia: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:298312.
1352. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871876.
1353. Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG* 2002;109:14061407.
1354. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Keegan R, Kim YH, Knight BP, Kuck KH, Lane DA, Lip GYH, Malmberg H, Oral H, Pappone C, Themistoclakis S, Wood KA, Blomstrom-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Eur Heart J* 2018;39:14421445.
1355. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:545547.
1356. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:14361438.
1357. Heidebuchel H, Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Van de Werf F, Ector H. Endurance sports is a risk factor for atrial fibrillation after ablation for atrial flutter. *Int J Cardiol* 2006;107:6772.
1358. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Guasch E, Coll-Vinent B, Domenech M, Bisbal F, Hevia S, Vidorreta S, Borrás R, Falces C, Embid C, Montserrat JM, Berrueto A, Coca A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. *Europace* 2016;18:5763.
1359. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Height, weight, and aerobic fitness level in relation to the risk of atrial fibrillation. *Am J Epidemiol* 2018;187:417426.
1360. Mont L, Sambola A, Brugada J, Vacca M, Marrugat J, Elosua R, Pare C, Azqueta M, Sanz G. Long-lasting sport practice and lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:477482.

1361. Mont L, Tamborero D, Elosua R, Molina I, Coll-Vinent B, Sitges M, Vidal B, Scalise A, Tejeira A, Berrueto A, Brugada J; GIRAFIA Investigators. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10:1520.
1362. Guasch E, Mont L. Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:88101.
1363. Stein R, Medeiros CM, Rosito GA, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:10331038.
1364. Calvo N, Mont L, Tamborero D, Berrueto A, Viola G, Guasch E, Nadal M, Andreu D, Vidal B, Sitges M, Brugada J. Efficacy of circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation in endurance athletes. *Europace* 2010;12:3036.
1365. Koopman P, Nuyens D, Garweg C, La Gerche A, De Buck S, Van Casteren L, Alzand B, Willems R, Heidebuchel H. Efficacy of radiofrequency catheter ablation in athletes with atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:13861393.
1366. Aizer A, Gaziano JM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM. Relation of vigorous exercise to risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;103:15721577.
1367. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;118:800807.
1368. Thelle DS, Selmer R, Gjesdal K, Sakshaug S, Jugessur A, Graff-Iversen S, Tverdal A, Nystad W. Resting heart rate and physical activity as risk factors for lone atrial fibrillation: a prospective study of 309,540 men and women. *Heart* 2013;99:17551760.
1369. O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, Prutkin JM, Huang CC, Xu X, Chae SH, Bollen BA, Piccini JP, Schwann NM, Mahajan A, Ruel M, Body SC, Sellke FW, Mathew J, Muehlschlegel JD. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists practice advisory for the management of perioperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:1226.
1370. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, Rahman F, McManus DD, Tadros TM, Levy D, Vasan RS, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2015;131:16481655.
1371. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:417436.
1372. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:793801.
1373. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowditch ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL 2nd, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijs AC, O'Gara PT, Mack MJ, CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:19111921.
1374. Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:4347.
1375. Philip I, Berroeta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:344352.
1376. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;26:504511.
1377. Lee SH, Kang DR, Uhm JS, Shim J, Sung JH, Kim JY, Pak HN, Lee MH, Joung B. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J* 2014;167:593 600.e1.
1378. Konstantino Y, Zelnik Yovel D, Friger MD, Sahar G, Knyazer B, Amit G. Postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predicts long-term atrial fibrillation and stroke. *Isr Med Assoc J* 2016;18:744748.
1379. Lin MH, Kamel H, Singer DE, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke* 2019;50:13641371.
1380. Alturki A, Marafi M, Proietti R, Cardinale D, Blackwell R, Dorian P, Bessissow A, Vieira L, Greiss I, Essebag V, Healey JS, Huynh T. Major adverse cardiovascular events associated with postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e007437.
1381. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291:17201729.
1382. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742748.
1383. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Salvatici M, Tedeschi I, Bacchiani G, Beggato M, Meroni CA, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Veglia F, Casiraghi M, Spaggiari L, Venturino M, Cipolla CM. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: the PRESAGE Trial. *Ann Surg* 2016;264:244251.
1384. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, Katsuda M, Hayata K, Kato T, Kitadani J, Tabata H, Takeuchi A, Yamaue H. Randomized clinical trial of lisdolol hydrochloride for the prevention of atrial fibrillation and postoperative complications after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 2017;104:10031009.
1385. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD003611.
1386. Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, Varol E, Dogan A, Okutan H. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2013;34:597604.
1387. O'Neal JB, Billings FTt, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, Ehrenfeld JM, Wanderer JP, Shaw AD. Effect of preoperative beta-blocker use on outcomes following cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2017;120:12931297.
1388. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:18391847.
1389. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J* 2012;42:10781087.
1390. Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng CK, Schwarz C, Lehner E, Strasser U, Lassnig E, Lamm G, Eber B; Study of Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2004;147:636643.
1391. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK, Tisdale JE, Hilleman DE, Copeland JG. Amiodarone prophylaxis for atrial fibrillation after cardiac surgery: metaanalysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy* 2007;27:360368.
1392. Riber LP, Christensen TD, Jensen HK, Hoejsgaard A, Pilegaard HK. Amiodarone significantly decreases atrial fibrillation in

- patients undergoing surgery for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;94:339344; discussion 345346.
1393. Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, Rieger KM, Hammoud ZT, Young JV, Kesler KA. A randomized trial evaluating amiodarone for prevention of atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2009;88:886893; discussion 894895.
1394. Yuan X, Du J, Liu Q, Zhang L. Defining the role of perioperative statin treatment in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review of 20 randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2017;228:958966.
1395. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care* 2017;42:6977.
1396. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the Incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J* 2016;178:102107.
1397. Ali-Hasan-Al-Saegh S, Mirhosseini SJ, Liakopoulos O, Sabashnikov A, Dehghan HR, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Ghaffari N, Vahabzadeh V, Aghabagheri M, Mozayan MR, Popov AF. Posterior pericardiectomy in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;23:354362.
1398. Hu XL, Chen Y, Zhou ZD, Ying J, Hu YH, Xu GH. Posterior pericardiectomy for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;215:252256.
1399. Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:8085.
1400. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D; Dexamethasone for Cardiac Surgery Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:17611767.
1401. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum A, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; SIRS Investigators. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:12431253.
1402. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol* 2012;109:219225.
1403. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, Tarazi R, Shroyer AL, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501511; discussion 511513.
1404. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014;312:616622.
1405. Horwich P, Buth KJ, Legare JF. New onset postoperative atrial fibrillation is associated with a long-term risk for stroke and death following cardiac surgery. *J Card Surg* 2013;28:813.
1406. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:13531359.
1407. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:331335.
1408. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rorth R, Gundlund A, Olesen JB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2018;3:417424.
1409. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Kober L, Fosbol EL. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:20272036.
1410. POISE Study group., Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:18391847.
1411. Leonardi M, Bissett J. Prevention of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:417423.
1412. Roberts JD, Dewland TA, Glidden DV, Hoffmann TJ, Arking DE, Chen LY, Psaty BM, Olgin JE, Alonso A, Heckbert SR, Marcus GM. Impact of genetic variants on the upstream efficacy of renin-angiotensin system inhibitors for the prevention of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2016;175:917.
1413. Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J* 2012;33:531537.
1414. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, Marchioli R, Franzosi MG, Latini R, Nicolosi GL, Porcu M, Cosmi F, Stefanelli S, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSIHF trial. *Eur Heart J* 2009;30:23272336.
1415. Zhou X, Du JL, Yuan J, Chen YQ. Statin therapy is beneficial for the prevention of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2013;707:104111.
1416. Fang WT, Li HJ, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74:744756.
1417. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, Stott DJ, Ford I, Buckley B, Jukema JW, Westendorp RG, Shepherd J. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace* 2011;13:634639.
1418. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT, Williard A; ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 20232031.
1419. Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, Messing M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Am Heart J* 2011;161:993999.
1420. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin therapy and atrial fibrillation: systematic review and updated meta-analysis of published randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:718.
1421. Yang Q, Qi X, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:99.
1422. Martino A, Pezzi L, Magnano R, Salustri E, Penco M, Calo L. Omega 3 and atrial fibrillation: where are we? *World J Cardiol* 2016;8:114119.
1423. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, Curtis AB, Deisenhofer I, Furokawa T, Gillis AM, Haugaa KH, Lip GYH, Van Gelder I, Malik M, Poole J, Potpara T, Savelieva I, Sarkozy A; ESC Scientific Document Group. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;20:15651565a0.

1424. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, Lip GY. Gender-related differences in presentation, treatment and longterm outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol* 2012;161:3944.
1425. Potpara TS, Blomstrom-Lundqvist C. Sex-related differences in atrial fibrillation: can we discern true disparities from biases? *Heart* 2017;103:979981.
1426. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh B, Hylek E, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: two-year results from the ORBIT-AF registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:282291.
1427. Lang C, Seyfang L, Ferrari J, Gatttringer T, Greisenegger S, Willeit K, Toell T, Krebs S, Brainin M, Kiechl S, Willeit J, Lang W, Knoflach M; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do women with atrial fibrillation experience more severe strokes? Results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2017;48:778780.
1428. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, Lip GY, Olshansky B. Relation of genderspecific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol* 2012;110:17991802.
1429. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Ranchar AV, Veeger NJ, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:12981306.
1430. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, Taggart RT, Towbin JA, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:9399.
1431. Zylla MM, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Eckardt L, Tebbenjohanns J, Spitzer SG, Schumacher B, Hochadel M, Senges J, Katus HA, Thomas D. Sex-related outcome of atrial fibrillation ablation: insights from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm* 2016;13:18371844.
1432. Patel N, Deshmukh A, Thakkar B, Coffey JO, Agnihotri K, Patel A, Ainani N, Nalluri N, Patel N, Patel N, Patel N, Badheka AO, Kowalski M, Hendel R, Viles-Gonzalez J, Noseworthy PA, Asirvatham S, Lo K, Myerburg RJ, Mitrani RD. Gender, race, and health insurance status in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:11171126.
1433. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Oudotayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;532:h7013.
1434. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan GA, Kalarus Z, Crijns HJ, Oliveira MM, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent antithrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry. *Europace* 2015;17:17771786.
1435. Proietti M, Nobili A, Raparelli V, Napoleone L, Mannucci PM, Lip GY; REPOSI Investigators. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol* 2016;105:912920.
1436. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, Schmitt J, Zamorano JL. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:614.
1437. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP, Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014;35:33653376.
1438. Jortveit J, Pripp AH, Langorgen J, Halvorsen S. Poor adherence to guideline recommendations among patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2019;20:47487319841940.
1439. Potpara TS, Dan GA, Trendafilova E, Goda A, Kusljagic Z, Manola S, Music L, Musetescu R, Badila E, Mitic G, Paparisto V, Dimitrova ES, Polovina MM, Petranov SL, Djergo H, Loncar D, Bijedic A, Brusich S, Lip GY; Balkan-AF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation and 'real world' adherence to guidelines in the Balkan region: the BALKAN-AFSurvey. *Sci Rep* 2016;6:20432.
1440. Kim H, Kim TH, Cha MJ, Lee JM, Park J, Park JK, Kang KW, Shim J, Uhm JS, Kim J, Park HW, Choi EK, Kim JB, Kim C, Lee YS, Jo-ung B. A prospective survey of atrial fibrillation management for real-world guideline adherence: Comparison study of Drugs for symptom control and complication prevention of Atrial Fibrillation (CODE-AF) Registry. *Korean Circ J* 2017;47:877887.
1441. Miyazawa K, Li YG, Rashed WA, Al Mahmeed W, Shehab A, Zubaid M, Lip GYH. Secondary stroke prevention and guideline adherent antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation: insights from the Gulf Survey of Atrial Fibrillation events (Gulf SAFE). *Int J Cardiol* 2019;274:126131.
1442. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, Cools F, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Mantovani LG, Misselwitz F, Oh S, Turpie AG, Verheugt FW, Kakkar AK; GARFIELD-AF Investigators. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:307314.
1443. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Gersh BJ, Goldhaber S, Haas S, Hacke W, Kowey PR, Ansell J, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel JA, Turpie A, Verheugt F, Piccini JP, Kakkar A, Peterson ED, Fox KAA, Garfield AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;194:132140.
1444. Leef GC, Perino AC, Askari M, Fan J, Ho PM, Olivier CB, Longo L, Mahaffey KW, Turakhia MP. Appropriateness of direct oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation: insights from the Veterans Health Administration. *J Pharm Pract* 2019;897190019828270.
1445. Dupree L, DeLosSantos M, Smotherman C. Evaluation of adherence to guideline-directed antithrombotic therapy for atrial fibrillation at hospital discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23:502508.
1446. Heidebuchel H, Dagnes N, Antz M, Kuck KH, Lazure P, Murray S, Carrera C, Hindricks G, Vahanian A. Major knowledge gaps and system barriers to guideline implementation among European physicians treating patients with atrial fibrillation: a European Society of Cardiology international educational needs assessment. *Europace* 2018;20:19191928.
1447. Desteghe L, Garmey J, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Delesie M, Vendale P, Heidebuchel H. Effectiveness and usability of an online tailored education platform for atrial fibrillation patients undergoing a direct current cardioversion or pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol* 2018;272:123129.
1448. Marquez-Contreras E, Martell-Claros N, Marquez-Rivero S, Hermida-Campa E, Gracia-Diez C, Sanchez-Lopez E, Gil-Guillen V; Compliance and Inertia Working Group, Spanish Society of Hypertension (SEH-LELHA). Strategies for improving dabigatran adherence for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: education and drug intake reminders (FACILITA study). *Curr Med Res Opin* 2018;34:13011308.

1449. Piccini JP, Xu H, Cox M, Matsouka RA, Fonarow GC, Butler J, Curtis AB, Desai N, Fang M, McCabe PJ, Page Li RL, Turakhia M, Russo AM, Knight BP, Sidhu M, Hurwitz JL, Ellenbogen KA, Lewis WR; Get With The Guidelines- AFIB Clinical Working Group and Hospitals. Adherence to guideline-directed stroke prevention therapy for atrial fibrillation is achievable. *Circulation* 2019;139:14971506.
1450. Richardson KM, Singh J, Munoz D, Damp JB, Mendes LA. Improving practice guideline adherence through peer feedback: impact of an ambulatory cardiology curriculum. *Teach Learn Med* 2018;30:328336.
1451. Ferguson C, Hickman LD, Phillips J, Newton PJ, Inglis SC, Lam L, Bajorek BV. An mHealth intervention to improve nurses' atrial fibrillation and anticoagulation knowledge and practice: the EVICOAG study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:715.
1452. Siebenhofer A, Ulrich LR, Mergenthal K, Berghold A, Pregartner G, Kemperdick B, Schulz-Rothe S, Rauck S, Harder S, Gerlach FM, Petersen JJ. Primary care management for patients receiving long-term antithrombotic treatment: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One* 2019;14:e0209366.
1453. Heidenreich PA, Solis P, Estes NAM 3rd, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, McManus DD, McNamara RL. 2016 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on performance measures. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:525568.
1454. Lewis WR, Piccini JP, Turakhia MP, Curtis AB, Fang M, Suter RE, Page RL, 2nd, Fonarow GC. Get With The Guidelines AFIB: novel quality improvement registry for hospitalized patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:770777.
1455. Friedman DJ, Al-Khatib SM. Measuring quality in electrophysiology. *J Interv Card Electrophysiol* 2016;47:510.
1456. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692694.
1457. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202204.
1458. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Lanng MB, Graff C, Krieger D, Kronborg C, Holst AG, Kober L, Hojberg S, Svendsen JH. Natural history of subclinical atrial fibrillation detected by implanted loop recorders. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:27712781.
1459. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, DiMarco JP, Lloyd-Jones DM, Karst E, Qu F, Slawsky MT, Turkel M, Waldo AL; RATE Registry Investigators. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population: results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation* 2016;134:11301140.
1460. Pastori D, Miyazawa K, Li Y, Szekely O, Shahid F, Farcomeni A, Lip GYH. Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices. *Clin Res Cardiol* 2020;109:96102.
1461. Gonzalez M, Keating RJ, Markowitz SM, Liu CF, Thomas G, Ip JE, Lerman BB, Cheung JW. Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers. *Heart Rhythm* 2014;11:22142221.
1462. Gorenek BC, Bax J, Boriani G, Chen SA, Dagres N, Glotzer TV, Healey JS, Israel CW, Kudaiberdieva G, Levin LA, Lip GYH, Martin D, Okumura K, Svendsen JH, Tse HF, Botto GLC-C; ESC Scientific Document Group. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management - an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:15561578.
1463. Nasir JM, Pomeroy W, Marler A, Hann M, Baykaner T, Jones R, Stoll R, Hursley K, Meadows A, Walker J, Kindsvater S. Predicting determinants of atrial fibrillation or flutter for therapy elucidation in Patients at Risk for Thromboembolic Events (PREDATE AF) study. *Heart Rhythm* 2017;14:955961.
1464. Reiffel JA, Verma A, Kowey PR, Halperin JL, Gersh BJ, Wachter R, Pouliot E, Ziegler PD; REVEAL AF Investigators. Incidence of previously undiagnosed atrial fibrillation using insertable cardiac monitors in a high-risk population: the REVEAL AF study. *JAMA Cardiol* 2017;2:11201127.
1465. Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, Sarkar S, Zweibel S, Passman RS. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score. *Circulation* 2019;140:16391646.
1466. Celikyurt U, Knecht S, Kuehne M, Reichlin T, Muehl A, Spies F, Osswald S, Sticherling C. Incidence of new-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation for atrial flutter. *Europace* 2017;19:17761780.
1467. Bertaglia E, Bonso A, Zoppo F, Proclemer A, Verlato R, Coro L, Mantovan R, Themistoclakis S, Raviele A, Pascotto P; North-Eastern Italian Study on Atrial Flutter Ablation Investigators. Different clinical courses and predictors of atrial fibrillation occurrence after transisthmus ablation in patients with preablation lone atrial flutter, coexistent atrial fibrillation, and drug induced atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:15071512.
1468. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, van Mechelen R, Wellens HJ. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart* 2001;85:424429.
1469. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, Redfean DP, Michael K, Simpson C, De Luna AB, Bayes-Genis A, Baranchuk A. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace* 2015;17:12891293.
1470. Maskoun W, Pino MI, Ayoub K, Llanos OL, Almomani A, Nairooz R, Hakeem A, Miller J. Incidence of atrial fibrillation after atrial flutter ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:682690.
1471. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzberger G, Dorwarth U, Gerth A, Remp T, Steinbeck G. Catheter ablation of atrial flutter due to antidromal therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:565572.
1472. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart* 2015;101:14461455.
1473. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:4146.
1474. Gillis AM, Unterberg-Buchwald C, Schmidinger H, Massimo S, Wolfe K, Kavanev DJ, Otterness MF, Hohnloser SH; GEM III AT Worldwide Investigators. Safety and efficacy of advanced atrial pacing therapies for atrial tachyarrhythmias in patients with a new implantable dual chamber cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:16531659.
1475. Crijns HJ, Van Gelder IC, Kingma JH, Dunselman PH, Gosse-link AT, Lie KI. Atrial flutter can be terminated by a class III antiarrhythmic drug but not by a class IC drug. *Eur Heart J* 1994;15:14031408.
1476. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood MA, Sager PT, Wesley RC, Jr., Meissner MC, Zoble RG, Wakefield LK, Perry KT, Vanderlugt JT. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:130136.
1477. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:385390.

1478. Singh S, Zoble RG, Yellen L, Brodsky MA, Feld GK, Berk M, Billing CB, Jr. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:23852390.
1479. Crozier IG, Ikram H, Kenealy M, Levy L. Flecainide acetate for conversion of acute supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1987;59:607609.
1480. Murdock CJ, Kyles AE, Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, Vorderbrugge S, Kerr CR. Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *Am J Cardiol* 1990;66:755757.
1481. Da Costa A, Thevenin J, Roche F, Romeyer-Bouchard C, Abdellaoui L, Messier M, Denis L, Faure E, Gonthier R, Kruszynski G, Pages JM, Bonijoly S, Lamaison D, Defaye P, Barthelemy JC, Gouttard T, Isaaz K; Loire-Arde`che- Dro`me-Ise`re-Puy-de-Do`me Trial of Atrial Flutter Investigators. Results from the Loire-Arde`che-Dro`me-Ise`re-Puy-de-Dome (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation* 2006;114:16761681.
1482. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Dillon SM, Movsowitz C, Marchlinski FE. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:15191531.
1483. Wasmer K, Monnig G, Bittner A, Dechering D, Zellerhoff S, Milberg P, Kobe J, Eckardt L. Incidence, characteristics, and outcome of left atrial tachycardias after circumferential antral ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012;9:16601666.
1484. Satomi K, Bansch D, Tiltz R, Chun J, Ernst S, Antz M, Greten H, Kuck KH, Ouyang F. Left atrial and pulmonary vein macroreentrant tachycardia associated with double conduction gaps: a novel type of man-made tachycardia after circumferential pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2008;5:4351.
1485. Chugh A, Oral H, Lemola K, Hall B, Cheung P, Good E, Tamirisa K, Han J, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Prevalence, mechanisms, and clinical significance of macroreentrant atrial tachycardia during and following left atrial ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005;2:464471.
1486. Goette A, Auricchio A, Boriani G, Braunschweig F, Terradellas JB, Burri H, Camm AJ, Crijns H, Dagues N, Deharo JC, Dobrev D, Hatala R, Hindricks G, Hohnloser SH, Leclercq C, Lewalter T, Lip GYH, Merino JL, Mont L, Prinzen F, Proclemer A, Purerfellner H, Savelieva I, Schilling R, Steffel J, van Gelder IC, Zeppenfeld K, Zupan I, Heidbuchel H. EHRA White Paper: knowledge gaps in arrhythmia management status 2019. *Europace* 2019; 21:993994.
1487. De With RR, Marcos EG, Dudink E, Spronk HM, Crijns H, Rienstra M, Van Gelder IC. Atrial fibrillation progression risk factors and associated cardiovascular outcome in well-phenotyped patients: data from the AF-RISK study. *Europace* 2020;22:352360.
1488. Andrade JG, Deyell MW, Lee AY, Macle L. Sex differences in atrial fibrillation. *Canadian J Cardiol* 2018;34:429436.
1489. Potpara TS, Ferro C, Lip GYH, Dan GA, Lenarczyk R, Mallamaci F, Ortiz A, Sarafidis P, Ekart R, Dagues N. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey. *Europace* 2020;22:496505.
1490. Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Buxton AE, Calkins H, Chung MK, Curtis AB, Desvigne-Nickens P, Jais P, Packer DL, Piccini JP, Rosenberg Y, Russo AM, Wang PJ, Cooper LS, Go AS, Workshop C. Research needs and priorities for catheter ablation of atrial fibrillation: a report from a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation* 2020;141:482492.
1491. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepeshri Shamloo A, Alfie A, Boveda S, Dagues N, Di Toro D, Eckhardt LL, Ellenbogen K, Hardy C, Ikeda T, Jaswal A, Kaufman E, Krahn A, Kusano K, Kutiyifa V, Lim HS, Lip GYH, Nava-Townsend S, Pak HN, Rodríguez Diez G, Sauer W, Saxena A, Svendsen JH, Vanegas D, Vaseghi M, Wilde A, Bunch TJ; ESC Scientific Document Group, Buxton AE, Calvimontes G, Chao TF, Eckardt L, Estner H, Gillis AM, Isa R, Kautzner J, Maury P, Moss JD, Nam GB, Olshansky B, Pava Molano LF, Pimentel M, Prabhu M, Tzou WS, Sommer P, Swampillai J, Vidal A, Deneke T, Hindricks G, Leclercq C. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *Europace* 2020;22:11471148.
1492. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Kammler J, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 23;9:CD013435.