

Stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico nei pazienti con fibrillazione atriale. Parte I: il rischio tromboembolico

Thromboembolic and hemorrhagic risk stratification in patients with atrial fibrillation. Part I: the thromboembolic risk

Maurizio Giuseppe Abrignani¹, Furio Colivicchi²

ABSTRACT: *Thromboembolic and hemorrhagic risk stratification in patients with atrial fibrillation. Part I: the thromboembolic risk. M.G. Abrignani, F. Colivicchi.*

Atrial fibrillation, whose prevalence is in constant increase, is associated to a noticeably greater thrombo-embolic risk. Various associated factors, such as older age, arterial hypertension, heart failure, previous cerebrovascular events (stroke and transient ischemic attacks), diabetes mellitus, female sex and vascular diseases determine a further increase of the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. Robust evidence exists on the efficacy of traditional anticoagulant oral therapy in the prevention of thrombo-embolic risk in these patients, but fears and concerns of hemorrhagic events for the physicians and the logistic difficulties related to the periodic International Normal-

ized Ratio evaluation for the patients are at the basis of a noticeable under-utilization of the therapy with vitamin K antagonists in the real world. Stratification of the thrombo-embolic risk has thus particular importance; for this scope we may use now score systems as CHA₂DS₂ and, above all, CHA₂DS₂-Vasc, that allows the identification of truly low risk patients, which do not require an antithrombotic treatment.

Novel oral anticoagulants, lastly, will help physicians in order to obtain a better management of thrombo-embolic risk in atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, thrombo-embolic risk, anticoagulants, stroke.

Monaldi Arch Chest Dis 2013; 80: 60-65.

¹ U.O.C. di Cardiologia, Presidio Ospedaliero S. Antonio Abate di Trapani, A.S.P. 9 di Trapani.
² U.O.C. di Cardiologia, Ospedale S. Filippo Neri, Roma.

Corresponding author: Maurizio G. Abrignani; Via Crispi 6, I-91025 Marsala (TP), Italy

Note epidemiologiche e nosografiche

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia cardiaca sostenuta riscontrabile nella pratica clinica e si osserva nell'1,5-2,5% della popolazione generale [1, 2]. Si stima che nel prossimo mezzo secolo la sua prevalenza almeno raddoppi, a causa dell'invecchiamento della popolazione, dell'allungamento della sopravvivenza dei soggetti affetti da cardiopatie e da altre condizioni cliniche strettamente correlate alla FA e del maggior numero di casi diagnosticati [3]. Per convenzione i casi di FA si dividono in valvolari (in cui è implicita la correlazione a una malattia reumatica o a protesi valvolari) e non valvolari (FANV). La FA può essere inoltre conseguente a varie cardiopatie o altre patologie o, viceversa essere primitiva o isolata (c.d. *lone*), termine con cui s'intende una forma che colpisce principalmente uomini di giovane età, comunque <60 anni, che non presentano segni clinici o ecocardiografici di concomitante patologia cardiopolmonare né ipertensione arteriosa né qualsiasi altra causa nota e identificabile di FA [4].

La FA come fattore di rischio per ictus

La FA si associa ad aumentato rischio di morte, ictus e altri eventi tromboembolici, scempenso car-

diaco, ospedalizzazioni, peggiore qualità di vita, ridotta capacità di esercizio e disfunzione ventricolare sinistra [5, 6]. Il tasso annuale di complicanze tromboemboliche, in particolare, è considerevolmente elevato, con un'incidenza di ictus invalidante del 2,5% [7], da 2 a 7 volte quella dei pazienti senza FA [8], che sale a oltre il 7% se si sommano anche i TIA e gli ictus silenti [5]. Circa una persona su 3 affetta da FA va incontro ad un ictus nel corso della vita e approssimativamente un ictus su 5 è attribuito a questa aritmia [9]. Inoltre una FA silente è probabilmente causa di alcuni ictus "criptogenetici" rilevati dalla diagnostica di imaging cerebrale [5]. Gli ictus ischemici associati alla FA sono spesso fatali e i sopravvissuti hanno maggiori disabilità e probabilità di recidiva o di morte rispetto ai pazienti con ictus da altre cause [9].

Il rischio di ictus e tromboembolia nella FA parossistica è definito meno bene [10-12], ma i pazienti affetti sono generalmente più giovani e con una ridotta prevalenza di altri fattori, escludendo i quali il rischio è simile [10]. Nella pratica clinica non è semplice monitorare la FA parossistica; recenti dati ottenuti da device impiantabili che consentono il monitoraggio del burden di FA e da registrazioni ECG Holter in studi epidemiologici [13-16] confermano l'ipotesi che la presenza e la

durata degli episodi di FA sono associate al rischio trombo-embolico. Quest'ultimo non è ben stabilito nel flutter atriale, in cui si stima in genere intermedio tra la FA (verso cui in genere evolve) e il ritmo sinusale [17].

Il rischio di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FA è correlato a una serie di complessi meccanismi fisiopatologici, che vedono l'interazione di fattori di rischio correlati alla stasi, alla disfunzione endoteliale e alla ipercoagulabilità sistemica e forse locale (la classica triade di Virchow) [18].

Fattori di rischio trombo-embolico nei pazienti con FA

Il rischio di ictus nelle FA valvolari è elevato per definizione: nei pazienti con cardiopatia reumatica dello studio di Framingham era maggiore di 17 volte rispetto ai normali e di 5 volte rispetto ai pazienti con FA non valvolare (FANV) [19].

L'incidenza di ictus tra i pazienti con FANV varia invece notevolmente in un ampio spettro, dall'1 al 20% [12, 20, 21]. La definizione e categorizzazione dei fattori di rischio per ictus è stata tuttavia poco consistente in passato. Recenti review sistematiche hanno documentato che un precedente ictus, TIA o episodio trombo-embolico, l'età, l'ipertensione arteriosa, il diabete e le cardiopatie strutturali sono i principali fattori di rischio per ictus nella FA [22, 23].

- L'età è un consistente predittore indipendente di ictus. Il rischio di ictus nella FA nello studio Framingham è 1,5% nei pazienti con età compresa tra 50 e 59 anni e inizia ad aumentare dai 65 anni [5]. Quasi metà degli ictus associati alla FA si verifica in pazienti oltre i 75 anni [22-23]; negli ottuagenari il 36% degli ictus si verifica in quelli con FA e il rischio annuale di ictus varia dal 3 all'8% all'anno [5].
- Un pregresso evento cerebro-vascolare (TIA o ictus) [23] rappresenta il fattore di rischio più importante, associato ad un'incidenza annua di ictus >5%, con un rischio relativo (RR) da 1,9 a 3,7 [24]. I tentativi di identificare pazienti con un pregresso evento cerebrovascolari a rischio di ictus relativamente basso non sono stati fruttuosi [25].
- L'ipertensione arteriosa, di cui sono affetti circa la metà degli anziani con FA, è un fattore di rischio per ictus e tromboembolismo sistemico, con un RR circa di 2-3 [24]. Nei trial più antichi, l'ipertensione era però spesso definita come una pressione arteriosa non trattata superiore ai 160/95 mmHg, per cui un buon controllo tensivo potrebbe invece comportare un minore rischio.
- La disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, indicata da una storia di scompenso cardiaco, ma soprattutto da una valutazione ecocardiografica [23, 26], predice l'ictus ischemico nei pazienti con FA. Mentre il rischio trombo-embolico in presenza di una compromissione sistolica moderata o severa è chiaro, è meno definito in presenza di scompenso cardiaco diastolico [22, 23].
- La presenza di diabete conferisce una prognosi sfavorevole alla FA, con un incremento nella mortalità e negli eventi cardiovascolari, ma il

suo ruolo di fattore predittivo indipendente non è certo e può essere maggiore nei pazienti a basso rischio, facendo ipotizzare una sua associazione con gli ictus non cardioembolici.

Altri fattori di rischio "minori" sono il sesso femminile, l'età tra 65 e 74 anni, la cardiopatia ischemica, in particolare un pregresso infarto, la vasculopatia periferica e la presenza di placche aortiche [27].

- Il sesso femminile aumenta in modo indipendente il rischio complessivo di ictus, come risulta da studi di popolazione e trial [28], ma non sempre, come per esempio nelle donne di età <65 anni con FA lone [29].
- La presenza di patologia aterosclerotica vascolare può contribuire al rischio trombo-embolico. Un aumentato rischio di ictus nei pazienti con precedente infarto miocardico è presente, ma senza valore indipendente [30].

A differenza di antichi, contraddittori e deboli dati la disfunzione tiroidea non è un fattore di rischio indipendente per ictus all'analisi multivariata [29]. Una nefropatia cronica è invece presente nel 10-15% dei pazienti con FA e l'insufficienza renale può aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari a essa correlate (ictus, ma anche morte, eventi coronarici e gravi sanguinamenti). Questi pazienti non sono stati adeguatamente studiati o sono stati esclusi nei trial, e la valutazione del loro rischio è complessa [31]. In futuro sarà possibile prendere in considerazione altri parametri che possono contribuire al rischio di ictus, tra cui cardiomiopatia ipertrofica, amiloidosi, anomalie genetiche dei fattori emostatici e disfunzione endoteliale, non considerati nei trial clinici di tromboprofilassi.

L'ecocardiografia è valida nella definizione dell'origine dello scompenso cardiaco, consente una valutazione precisa di altre cause di embolismo cardiaco e può aggiungere informazioni utili alla stratificazione del rischio trombo-embolico. All'ecocardiogramma transtoracico solo una disfunzione ventricolare sinistra moderata o severa è fattore di rischio di ictus (RR 2,5) [32]. Il materiale trombotico associato alla FA deriva più spesso dall'auricola sinistra, che non può però essere regolarmente esaminata dall'ecocardiografia transtoracica [33]. La tecnica di prima scelta per valutare la presenza di anomalie strutturali e/o funzionali dell'auricola sinistra è l'ecocardiografia transesofagea (ETE) [34]. Con l'uso di tale metodica un trombo (RR 2,5), un denso ecocontrasto spontaneo (RR 3,7), una ridotta velocità del flusso sanguigno in atrio o in auricola sinistra (con bassa velocità di contrazione, < 20 cm/sec, RR 1,7) e placche aortiche complesse (RR 2,1) sono predittori indipendenti di ictus e fenomeni tromboembolici [35]. Inoltre, l'ETE permette di valutare la trombosi intraauricolare con l'aggiunta della visualizzazione tridimensionale in tempo reale [36] o di ricercare altre fonti emboligene atriali, ventricolari o aortiche. Vi sono anche prove che l'ecocontrasto spontaneo è un marker di stasi [37]. Meno consistenti sono le evidenze circa il diametro atriale sinistro e le anomalie fibrocalcifiche dell'endocardio. Non è però stato stabilito se l'assenza di questi caratteri identifichi un sottogruppo di pazienti a basso rischio.

Il management dei pazienti con fibrillazione atriale

La prevenzione dell'ictus è uno dei principali scopi terapeutici nei pazienti con FA [38, 39]. L'efficacia della terapia anticoagulante orale (TAO) nella prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche è stata ampiamente dimostrata in trial clinici randomizzati di prevenzione primaria e secondaria, la cui metanalisi ha evidenziato che la TAO a dosi adeguate [*international normalized ratio* (INR) compreso tra 2.0 e 3.0] confrontata col placebo riduce il rischio di ictus ischemico di circa 2/3 nei pazienti fibrillanti [39], con un aumento del rischio emorragico complessivamente basso [40, 41] e un netto beneficio clinico, specie nei pazienti ad alto rischio [42]. La scelta del trattamento antitrombotico dovrebbe essere basata, in particolare, sulla stratificazione del rischio trombo-embolico ed emorragico connesso alla TAO nel singolo paziente, un equilibrio a volte difficile, considerando che i pazienti a maggiore rischio trombo-embolico sono anche quelli a maggiore rischio emorragico.

La stratificazione del rischio

Un'accurata stratificazione del rischio trombo-embolico costituisce il primo step per la scelta della terapia antitrombotica nel singolo paziente, limitando la terapia anticoagulante ai soggetti a effettivo non basso rischio. Può essere realizzata sulla base dei già citati fattori di rischio clinici ed ecocardiografici, identificati in numerosi studi di coorte, come pure nei bracci con placebo dei trial clinici con anticoagulanti orali [7, 22, 23]. È però fondamentale adottare dei criteri per stabilire l'entità del rischio relativo, includendo più fattori nella valutazione del rischio globale e affidandosi a *score* di rischio per quantizzarlo [38, 43]. I fattori correlati in modo indipendente con un aumento del rischio di ictus nei pazienti con FA sono stati pertanto integrati in diversi modelli, basati sull'analisi multivariata di trial prospettici eterogenei [7, 19, 44-46]. In passato i principali schemi erano quelli elaborati dagli studi Atrial Fibrillation Investigators [7] e Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) [44] e il Framingham Risk Score [19]. Nonostante marginali differenze, questi modelli di stratificazione del rischio trombo-embolico sono concordanti. Combinando questi schemi e le precedenti evidenze della letteratura, l'American College of Chest Physicians [47] aveva definito marker di rischio trombo-embolico elevato (età >75 anni, pregresso ictus/TIA o embolia sistemica, storia di ipertensione, scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra, valvulopatia mitralica reumatica e protesi valvolari) e moderato (età compresa tra 65 e 75 anni, diabete mellito e malattia coronarica con funzione ventricolare sinistra conservata). I pazienti di età <65 anni senza alcuno di questi fattori di rischio, nemmeno una "banale" ipertensione arteriosa (*FA lone*, circa il 15% di tutti i pazienti randomizzati nei trial clinici) hanno un rischio di ictus basso, circa 0,5-1,3% per anno. Potpara [48] ha descritto una delle più ampie coorti di pazienti con *FA lone* di prima diagnosi, confermandone la prognosi favorevole in un follow up di 12 anni.

Un altro schema di classificazione del rischio di ictus è il CHADS₂ (C= Cardiac Failure, scompenso cardiaco; H = Hypertension, ipertensione; A = Age, età; D = Diabetes, diabete; S = Stroke, ictus, raddoppiato) che integra elementi degli schemi precedenti, specie dallo studio SPAF [49]. L'indice è basato su un sistema a punteggio, dove 2 punti sono assegnati ad una storia di ictus e TIA e 1 all'età >75 anni, all'ipertensione, al diabete e a un recente scompenso cardiaco. La validazione originaria classificava un punteggio di 0 come basso, 1-2 come moderato e >2 come alto rischio. Il valore predittivo di questo punteggio è stato indagato in numerosi studi di coorte e trial clinici [19, 50-56], evidenziando un incremento del tasso annuale di ictus del 2% per ogni punto dello score (da 1,9% con 0 a 18,2% con 6). Tuttavia, pochi pazienti avevano uno score =0 o >5. È stata documentata un'accuratezza maggiore nella stratificazione del rischio trombo-embolico correlando il punteggio CHADS₂ con la ricorrenza e la durata della FA attraverso il monitoraggio mediante ECG Holter [57]. Il CHADS₂ può essere usato come un mezzo iniziale, rapido e facile di valutazione del rischio di ictus, ma la maggior parte degli autori conviene su i suoi limiti [58-60], poiché è derivato da dati di pazienti non trattati con anticoagulanti orali nei trial storici della prevenzione dell'ictus nella FA, in cui molti fattori di rischio non erano ben definiti o sistematicamente registrati. Molti pazienti classificati a basso rischio usando il CHADS₂ (punteggio 0), inoltre, hanno tassi di ictus superiori all'1,5%/anno [50, 53], per cui non sono "veramente" a basso rischio. Un'altra limitazione del CHADS₂ riguarda i pazienti con precedente ictus o TIA e nessun altro fattore di rischio [23], che hanno un punteggio di 2 (rischio stimato 2,5 per 100 pazienti/anno) ma che negli studi di valutazione hanno riportato da 7,4 a 10,8 ictus per 100 pazienti/anno. La sua capacità di predire il rischio trombo-embolico potrebbe infine non essere valida nella *FA lone* [15]. Di recente il Working Group dello Stroke Risk in Atrial Fibrillation ha confrontato diversi schemi per la stratificazione del rischio trombo-embolico in pazienti con FANV, tra cui 6 con l'uso del CHADS₂, concludendo che vi erano tra essi differenze sostanziali e clinicamente rilevanti [19, 27, 51-56]; la maggior parte possedeva un valore predittivo (c-statistics, che varia da 0,5, nessun valore predittivo, a 1, valore predittivo perfetto) di circa 0,6. La percentuale di soggetti ad alto rischio variava inoltre dal 20 all'80%, con conseguenti notevoli ripercussioni cliniche.

Le recenti linee guida Europee sulla FA [5] hanno ridotto l'enfasi sull'uso delle categorie, artificiali, di rischio basso, moderato e alto a causa del loro scarso potere predittivo e riconoscono che il rischio di ictus è un continuum, incoraggiando un approccio verso una sua valutazione più dettagliata allo scopo di guidare la terapia con anticoagulanti orali. Questo approccio è supportato da vari studi in cui perfino pazienti con un rischio moderato (CHADS₂ =1) ricavano benefici dall'uso di anticoagulanti rispetto ad aspirina, spesso con tassi inferiori di emorragie maggiori. Si è pertanto posta attenzione nell'identificazione dei pazienti realmente a basso rischio, che non richiedono terapia antitrom-

botica, piuttosto che di quelli ad alto rischio [61], anche alla luce della disponibilità dei nuovi anticoagulanti orali che non richiedono un monitoraggio regolare dell'INR e che possono essere associati a una maggiore riduzione dell'ictus e un minore rischio di sanguinamento rispetto a quelli tradizionali. In accordo alle linee guida europee [38], i fattori di rischio "maggiori" sono un precedente ictus o TIA o tromboembolismo e un'età maggiore di 75 anni, nonché la presenza di alcuni tipi di valvulopatia (stenosi mitralica o valvole protesiche). I fattori di rischio " clinicamente rilevanti non maggiori" sono lo scompenso cardiaco (specialmente la disfunzione ventricolare sinistra moderata o severa, definita arbitrariamente come una frazione di eiezione $\leq 40\%$), l'ipertensione arteriosa, il diabete, il sesso femminile, un'età tra 65 e 74 anni e le malattie cardiovascolari (in particolare infarto miocardico, placche aortiche complesse e arteriopatia periferica), ivi inclusi precedenti interventi di rivascularizzazione o amputazione. Tali fattori di rischio sono cumulativi, e la simultanea presenza di due o più di essi giustifica un rischio di ictus tale da richiedere l'anticoagulazione. Risponde bene a tale impostazione il recente sistema Birmingham, meglio noto come **CHA₂DS₂-VASc Score** (Tab. 1), elaborazione ed estensione del CHADS₂, che considera più fattori di rischio clinicamente rilevanti e comunemente osservati nella pratica clinica quotidiana [22, 23, 27]. Lo score stratifica in maniera più accurata i pazienti a rischio trombo-embolico intermedio-basso [19, 27]. Un numero consistentemente maggiore di pazienti (circa il 75% vs. il 10% riportato in altri algoritmi) risulta avere uno score di rischio trombo-embolico elevato (≥ 2). Mentre circa il 20% dei pazienti con FA hanno un CHADS₂ di 0, la rispettiva prevalenza di un CHA₂DS₂-VASc di 0 è dell'8.5% [50, 55], con un rischio medio di ictus dello 0,5%/anno, che non necessita di terapia antitrombotica. Sebbene la maggior parte dei pazienti con CHA₂DS₂-VASc di 1 hanno un rischio sufficiente a giustificare l'uso di un anticoagulante orale, un singolo punto CHA₂DS₂-VASc basato su una malattia vascolare o sul sesso femminile implica un rischio di ictus solo dell'1,5%. Il punteggio CHA₂DS₂-VASc è stato validato in coorti multiple dimostrando che è migliore

del CHADS₂ nell'identificare pazienti a vero basso rischio [48, 55, 60, 62] ed almeno pari nell'identificare pazienti ad alto rischio [15, 26, 50]. Tra i pazienti con punteggio CHADS₂ 0, il tasso di eventi a un anno varia tra lo 0.84% (CHA₂DS₂-VASc 0), 1.75% (CHA₂DS₂-VASc 1), 2.69% (CHA₂DS₂-VASc 2), e 3.2% (CHA₂DS₂-VASc 3) [60]. Inoltre il CHA₂DS₂-VASc raffina la valutazione del rischio di ictus nei pazienti a basso rischio dopo ablazione [63]. Tuttavia, con l'eccezione di un recente studio [50] tutti gli altri hanno dimostrato che il suo potere predittivo (C-statistics) non è dissimile da quello del CHADS₂ [27, 53-55, 64]. Nei 1577 pazienti dell'EuroHeart Survey, quando i pazienti venivano categorizzati a rischio basso, intermedio ed alto, il c-statistic era 0.59 per il CHADS₂ e 0.61 per il CHA₂DS₂-VASc [27]. Il beneficio clinico netto della TAO è stato verificato, con l'uso di questo punteggio, anche nel mondo reale: in due ampie coorti indipendenti di pazienti, rispettivamente danese [50, 65] e svedese (lo Swedish Atrial Fibrillation Cohort, che ha coinvolto ben 182.678 pazienti) [66]. Olesen [50], in una valutazione di tutti i pazienti con FANV ospedalizzati in Danimarca tra il 1997 e il 2000, ha riscontrato che i nuovi componenti del CHA₂DS₂-VASc contribuivano significativamente alla predizione del rischio nell'analisi univariata. Il c-statistics era simile per i due schemi quando erano usati i punteggi individuali, ma il CHA₂DS₂-VASc dava migliori risultati quando i pazienti erano categorizzati in basso, moderato e alto rischio, principalmente a causa di una stima più precisa nei pazienti con punteggi CHADS₂ di 0 o 1. La TAO nei pazienti affetti da FA è risultata vantaggiosa rispetto all'aspirina per una maggiore efficacia a fronte di un lieve incremento del rischio emorragico, eccetto che nei soggetti a basso rischio trombo-embolico (CHA₂DS₂-VASc = 0) o con rischio emorragico medio/alto [65, 66]. In questi due ampi studi, il punteggio CHA₂DS₂-VASc è stato quindi in grado di identificare quei pazienti che avrebbero svantaggi dal trattamento anticoagulante.

Riassunto

La fibrillazione atriale, la cui prevalenza è in costante incremento, è associata a un aumento considerevole del rischio trombo-embolico. Vari fattori a essa connessi, tra cui l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco, i precedenti eventi cerebrovascolari (ictus e attacchi ischemici transitori), il diabete mellito, il sesso femminile e le patologie vascolari determinano un ulteriore aumento del rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale. Esistono consistenti prove sull'efficacia della terapia anticoagulante orale tradizionale nella prevenzione del rischio trombo-embolico in questi pazienti, ma i timori da parte dei medici di eventi emorragici e le difficoltà logistiche connesse alla valutazione periodica dell'International Normalized Ratio per i pazienti si riflettono in un notevole sottoutilizzo della terapia con inibitori della vitamina K nel mondo reale. Assume pertanto particolare importanza la stratificazione del rischio trombo-embolico, per la quale disponiamo oggi dei sistemi a punteggio CHADS₂ e soprattutto CHA₂DS₂-Vasc, che

Tabella 1. - Il punteggio CHA₂DS₂VASc

Fattore	Punteggio
C = Cardiac failure (Scompenso cardiaco)	1
H = Hypertension (Ipertensione arteriosa)	1
A = Age (Età ≥ 75)	2
D = Diabetes (Diabete mellito)	1
S = Stroke (Progresso ictus)	2
V = Vascular disease (Malattie vascolari)	1
A = Age (Età 65-75 anni)	1
Sc = Sex category (Sesso femminile)	1

consente di identificare i soggetti a rischio realmente basso, in cui non è necessario un trattamento anti-trombotico. Questi sistemi a punteggio sono stati validati in recenti studi clinici e sono consigliati dalle ultime linee guida. I nuovi anticoagulanti orali, infine, renderanno più semplice il management del rischio trombo-embolico nella fibrillazione atriale.

Parole chiave: fibrillazione atriale, rischio trombo-embolico, anticoagulanti, ictus.

Bibliografia

- Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, *et al.* A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007; 93: 606-612.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534-1539.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ *et al.* 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: 119-125.
- Kozlowski D, Budrejkó S, Lip GYH, *et al.* Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart* 2010; 96: 498-503.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, *et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271: 840-4.
- Jahangir A, Lee V, Friedman PA *et al.* Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050-3056.
- Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
- Levy S, Maarek M, Coumel P, *et al.* Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99: 3028-3035.
- Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, *et al.* Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. Data from a multicenter multinational hospital-based registry (the European Community Stroke Project). *Stroke* 2001; 32: 392-398.
- Hohnloser SH, Pajitnev D, Pague J, *et al.* Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or oral combined antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2156-2161.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967-975.
- Nieuwlaet R, Dhin T, Olsson SB, *et al.* Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008; 29: 915-922. 119.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR *et al.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 120-129.
- Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG *et al.* Incidence of new detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke* 2010; 41: 256-260.
- Boriani G, Botto GL, Padeletti L *et al.* Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011; 42: 1768-1770.
- Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904-1911.
- Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, *et al.* Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001; 87: 346-9, A9.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009; 373: 155-166.
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, *et al.* A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 1049-1056.
- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW *et al.* Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a.
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T *et al.* The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-434.
- Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295-304.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546-554.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC* 2011; 57: e101-98.
- Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, *et al.* Efficacy of anticoagulation for secondary stroke prevention in older people with non-valvular atrial fibrillation: a prospective case series study. *Age Ageing* 2005; 34: 35-40.
- 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: 1500-1510.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272.
- Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012; 307: 1952-1958.
- 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.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038-1045.
- Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1339-1348.
- 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: 1316-1320.
- De Luca I, Colonna P, Sorino M, Del Salvatore B, De Luca L. New monodimensional transthoracic echocardiographic sign of left atrial appendage function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 324-32.
- Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, *et al.* Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 461-76.

35. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1622-1626.
36. Colonna P, Michelotto E, Genco W, *et al.* Evaluation of left atrial appendage function and thrombi in patients with atrial fibrillation: from transthoracic to real time 3D transesophageal echocardiography [abstract]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2012) 13 (suppl 1): i50-i72. doi: 10.1093/ehjci/jes255.
37. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol* 2001; 77: 63- 8.
38. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 1719-47.
39. Kirchhof P, Lip GYH, Van Gelder IC *et al.* Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation. Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011; 105: 1012-1019.
40. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
41. Singer DE, Chang Y, Fang MC *et al.* The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 297-305.
42. Ogilvie IM, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 34-44.
43. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: e269-e367.
44. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803- 8.
45. Fang MC, Singer DE, Chang Y, *et al.* Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112: 1687-91.
46. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group: Comparison of 12 Risk Stratification Schemes to Predict Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke* 2008; 39: 1901-1910.
47. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119(Suppl): 194S-206S.
48. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD, *et al.* 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: 339-347.
49. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, *et al.* A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 936-43.
50. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011; 342.
51. Baruch L, Gage BF, Horrow J, *et al.* Can patients at elevated risk of stroke treated with anticoagulants be further risk stratified? *Stroke* 2007; 38: 2459-2463.
52. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky L, Pomernacki NK, Singer DE; ATRIA Study Group. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 810-815.
53. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke risk stratification in a "real-world" elderly anticoagulated atrial fibrillation population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 22: 25-30.
54. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, *et al.* Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: impact of CHADS₂ score on outcome. *Cardiology* 2010; 115: 200-204.
55. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 39-48.
56. Healey JS, Hart RG, Pogue J, *et al.* Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008; 39: 1482-1486.
57. Botto GL, Padeletti L, Santini M, *et al.* Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 241-248.
58. Karthikeyan G, Eikelboom JW. The CHADS₂ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation—friend or foe? *Thromb Haemost* 2010; 104: 45-48.
59. Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS₂ clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 528-538.
60. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 1172-1179.
61. You JJ, Singer DE, Howard PA *et al.* Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e531S-e575S.
62. Abu-Assi E, Otero-Ravina F, Allut Vidal G *et al.* Comparison of the reliability and validity of four contemporary risk stratification schemes to predict thromboembolism in non-anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2012; 166: 2005-9.
63. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM *et al.* CHADS₂(2) and CHA₂(2)DS₂-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2380-2385.
64. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41: 2731-2738.
65. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J *et al.* Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739-749.
66. Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125: 2298-2307.