

I nuovi dispositivi per l'occlusione dell'auricola nella prevenzione del rischio trombo-embolico della fibrillazione atriale

Patrizia Presbitero, Marco Mennuni, Dennis Zavalloni Parenti, Cristina Barbaro, Cristina Panico, Roberto Bocchi, Paolo Pagnotta

UO di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica, Dipartimento Cardiovascolare, IRCCS, Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)

Riassunto

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune osservata nella pratica clinica, la cui complicanza più temibile è l'embolia cerebrale. La terapia anticoagulante si è dimostrata ridurre di più della metà questa complicanza ed è pertanto lo standard di trattamento. Gli anticoagulanti tuttavia sono gravati dal rischio emorragico (1,1-4,7%), dalla scarsa compliance e dallo spesso sub-ottimale range terapeutico.

Dal 2002 sono iniziati gli impianti di diversi sistemi percutanei di occlusione dell'auricola dell'atrio sinistro, che rappresenta la sede più frequente (oltre il 90%) di formazione di trombi in corso di FA. Il PLATO è il primo sistema ad essere stato utilizzato; si è dimostrato efficace nella prevenzione degli *stroke*, ma per la scarsa sicurezza è stato abbandonato. Attualmente sono in commercio il WATCHMAN e l'AMPLATZER Cardiac Plug. Il primo *device* è stato, anche, testato in uno studio randomizzato contro terapia con Warfarin ed è risultato non-inferiore per efficacia e sicurezza. I dati riportati dai registri internazionali in corso supportano il loro utilizzo per l'efficacia e la sicurezza. Ad oggi, tuttavia, tali evidenze non sono ancora sufficientemente consolidate. Le complicanze all'impianto rimangono nell'ordine del 3-6%, legate all'esperienza limitata dei centri e alla continua evoluzione dei materiali.

Per queste ragioni i dispositivi devono essere impiantati in centri con elevata esperienza e riservati a pazienti selezionati ad alto rischio trombo-embolico, che presentino controindicazioni all'utilizzo della terapia anticoagulante orale a lungo termine.

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice and the cerebral embolism is the most frequent and severe complication. Anticoagulant therapy reduces by 60% of this complication and is therefore considered the standard of care. This therapy is burdened by the risk of bleeding (1.1 to 4.7%), poor compliance and sub-optimal therapeutic range. Since 2002 implantation of different percutaneous left atrial appendage occlusion systems started, because left atrial appendage is the site of usual thrombus formation (over 90%) during AF.

The PLATO system, the first being used, was effective in preventing stroke, but was abandoned for lack of safety. Today the WATCHMAN and AMPLATZER Cardiac Plug system are on the market. The first device was also tested in a randomized trial against Warfarin therapy and was found non-inferior for effectiveness and safety. The data from the international ongoing registries support their use for the efficacy and safety. Today, however, the implant complications are 3-6%, related to the small experience of the centers and the continuing evolution of materials.

For these reasons, these devices must be implanted in high volume hospital and reserved for selected patients with high thrombo-embolic risk and presenting contraindications to the use of long-term oral anticoagulant therapy.

Parole chiave: Fibrillazione atriale, Auricola sinistra, Trattamento anticoagulante

Key words: Atrial fibrillation, Leftatrial appendage

Introduzione

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

La prevalenza della FA aumenta con l'età, arrivando ad una frequenza superiore al 15% sopra gli 80 anni. Inoltre nella popolazione anziana aumenta anche la prevalenza dei fattori predisponenti la FA, come il diabete mellito, lo scompenso cardiaco, l'ipertensione arteriosa, la malattia coronarica e l'età stessa¹.

Questi stessi fattori sono stati correlati ad una maggiore incidenza di embolia cerebrale: sono state proposte diverse stratificazioni del rischio cardio-embolico ad uso clinico. La più usata è la CHADS₂,

di pregresso ictus o TIA (S₂) o età maggiore di 75 anni (A₂). (Tab. 1a e 1b)^{2,3}.

Quando si verifica, lo *stroke* da trombo-embolia cardiaca ha una mortalità del 27% a 12 mesi con una

CHADS ₂ – VAS _c e stroke risk index	
Fattori di rischio	Punteggio
Scompenso cardiaco (FE < 35%)	1
Iperensione arteriosa	1
Età > 75 anni	2
Diabete mellito	1
Storia di <i>stroke</i> o TIA	2
Malattia vascolare	1
Età 65-74 anni	1
Sesso femminile	1

Tab. 1a

Incidenza di <i>stroke</i> per punteggio CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

Tab. 1b

più recentemente implementata dalla CHA₂DS₂-VAS_c che attribuisce un punto per scompenso cardiaco (C), ipertensione arteriosa (H), età maggiore di 65 anni (A), diabete mellito (D), malattia vascolare (VA), sesso femminile (Sc) e due punti in caso

percentuale del 34% di recidiva a 5 anni⁴.

In passato studi ecocardiografici e autoptici (Tab. 2) hanno mostrato che oltre il 90% dei trombi dei pazienti in FA si formano nell'auricola dell'atrio sinistro e sono causa di circa il 25% degli eventi

Localizzazione dei trombi nella FA non valvolare						
Setting	Numero	Auricola Sx	%	Camera Atrio Sx	%	Riferimento
ETE	317	66	21	1	0.3	Stoddard; JACC, 1995
ETE	233	34	15	1	0.4	Manning; Circ, 1994
Autopsia	506	35	7	12	2.4	Aberg; Acta M Scan, 1969
ETE	52	2	4	2	3.8	Tsai; JFMA, 1990
ETE	48	12	25	1	2.1	Klein; Int J Card Imag, 1993
ETE e operati	171	8	5	3	1.8	Manning; Circ, 1994
ETE	359	19	5	1	0.3	Klein; Circ, 1994
ETE	272	19	7	0	0.0	Leung; Jacc, 1994
ETE	60	6	10	0	0.0	Hart; Stroke, 1994
Totale trombosi	2018	201	9	21	1	

ETE: ecocardiogramma transesofageo

Tab. 2

ischemici cerebrali^{5,6}.

La terapia anticoagulante orale (TAO) con l'uso di antagonisti della vitamina K è in grado di ridurre notevolmente (oltre il 60%) il rischio di *stroke* ischemico nei pazienti in FA (a). Il più usato tra gli anticoagulanti orali è il Warfarin, la cui efficacia è strettamente legata al mantenimento di una dose adeguata a diminuire significativamente l'attivazione della coagulazione (INR compreso tra 2 e 3). Tuttavia nei pazienti in terapia con Warfarin il rischio annuale di sanguinamenti maggiori (che richiedono trasfusione o ospedalizzazione) è compreso tra 1,1% e 4,7% e il rischio annuo di emorragie intracraniche è compreso tra 0,3% e 0,6%.

Nei pazienti anziani con età superiore a 80 anni è stato riportato un rischio di emorragie maggiori ancora più alto, intorno al 13%. Tale rischio è maggiore nei primi tre mesi del trattamento e rende ragione del fatto che nel primo anno di trattamento il 26% dei pazienti con più di 80 anni di età ha sospeso il trattamento anticoagulante. In questo stu-

“HAS-BLED” per stratificare il rischio dei pazienti in terapia anticoagulante orale.

HAS-BLED (Tab. 3) sta per: ipertensione (H), alterata funzionalità renale o epatica (A), *stroke* (S), sanguinamento (B), labile INR (L), età maggiore di 65 anni (E), uso di farmaci (FANS o steroidi) o alcol (D), tutti fattori di rischio di sanguinamento. La presenza di un solo fattore di rischio espone ad un'incidenza di sanguinamento del 1,5% annuo, mentre un punteggio di 2 fa salire la percentuale al 3,7% annuo e se si considerano tre o più fattori si raggiunge almeno il 20% annuo di sanguinamenti⁹.

Anche nel recente studio RE-LY, che ha confrontato in modo randomizzato 18000 pazienti con FA,

divisi tra trattamento tradizionale con Warfarin o con il Dabigatran, un nuovo farmaco antitrombinico, l'incidenza annua di sanguinamenti maggiori nel gruppo trattato con Warfarin era del 3,36% contro il 2,71% nel gruppo che riceveva 110 mg di Dabigatran e 3,11% nel gruppo che riceveva 150 mg di Dabigatran. Il rischio annuo di emorragia intracran-

Punteggio HAS-BLED		
Lettera	Caratteristica clinica	Punteggio assegnato
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver Function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

Tab. 3



Fig. 1 - I tre device per la chiusura dell'auricola: da sinistra il sistema PLAATO, il sistema WATCHMAN e il sistema AMPLATZER.

dio si mostra chiaramente che il rischio di emorragie maggiori aumenta di 10 volte con un CHADS2 score uguale o superiore a 4^{7,8}. Sul versante emorragico uno studio osservazionale europeo su oltre 4000 pazienti ha individuato lo score dall'acronimo

ca era di 0,7% nel gruppo trattato con Warfarin, di 0,2% nel gruppo trattato con Dabigatran alla dose di 110 mg e di 0,3% nel gruppo trattato con Dabigatran alla dose di 150 mg¹⁰.

Il secondo limite degli anticoagulanti orali è legato

alla interruzione del trattamento o ad un trattamento inefficace, perché non in *range* terapeutico.

Uno dei fattori più importanti correlato alla non prescrizione del trattamento anticoagulante o alla sua sospensione è sicuramente l'età avanzata, sia per la scarsa *compliance* volontaria o involontaria, sia per il maggior rischio di eventi emorragici in questi pazienti.

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

La causa della sospensione della TAO non è sempre legata alla necessità di numerosi prelievi ematici per il controllo dell'INR, perché anche nello studio RE-LY nei due bracci con Dabigatran, far-

Sistemi di chiusura dell'auricola

I sistemi di chiusura dell'auricola di sinistra si sono sviluppati sulla base delle esperienze chirurgiche che risalgono addirittura agli anni '50^{11,12}.

Nel 2005 lo studio randomizzato LAAOS (Left Atrial Appendage Occlusion Study) mostrava in una popolazione di 77 pazienti con fattori di rischio per *stroke*, l'efficacia della legatura dell'auricola sinistra durante l'intervento di bypass coronarico per la prevenzione dello *stroke* ischemico. In questo studio, eccetto due episodi di *stroke* in fase acuta, dopo un follow-up medio di 13 mesi, non si sono manifestati episodi ischemici di *stroke* o TIA nei pazienti trattati con legatura dell'auricola¹³.

Il primo caso di chiusura percutanea dell'auricola sinistra nell'uomo è stato riportato nel 2002 con il sistema PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appen-

Studi pubblicati sulla prevenzione dello stroke con il sistema PLAATO				
Autore	Numero pazienti	Follow-up	Incidenza annua di <i>stroke</i> stimata	Incidenza annua di <i>stroke</i> reale
Block et al.	64	5 anni	6,6%	3,3%
Park et al.	73	2 anni	5%	0%
Ussia et al.	20	40 ± 10 mesi	6,4%	0%
De Meester et al.	10	3 ± 47 mesi	7,1%	0%
Ostermeyer et al.	111	10 mesi	6,3%	2,2%

Tab. 4

maco che non richiedeva il controllo dell'INR, la percentuale di sospensione del trattamento è stata a due anni del 21% e solo nel 3% legata a sintomi gastrointestinali più frequenti con questo trattamento. È chiaro, quindi, che come per molti farmaci, i pazienti ad un certo punto ne cessano semplicemente l'assunzione.

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

dage Transcatheter Occlusion)¹⁴. Questo sistema consiste in una gabbia in Nitinolo auto espandibile ricoperta da una membrana di polifluorotetraetilene espansa, ancorata da piccoli uncini (Fig. 1).

La Tab. 4 mostra i risultati delle casistiche di pazienti trattati con il sistema PLAATO; si tratta di serie con pochi pazienti e non randomizzati^{15,16,17,18,19,20}. Tale sistema è stato sospeso dal commercio nel 2006 a causa delle complicanze procedurali che hanno incluso perforazione di vasi, tamponamento cardiaco ed embolizzazione del *device*. Un significativo numero di casi ha mostrato una rotazione del *device* durante l'impianto. È interessante osservare che nella casistica di Block, in 64 pazienti impiantati con questo *device* e seguiti per 5 anni dopo l'impianto, l'incidenza di TIA o *stroke* annuale è stato del 3,8% contro un atteso del 6,6% indicato dal sistema di punteggio CHADS₂. Questo dato sembra co-

munque essere inferiore a quello riportato dalle casistiche di pazienti sottoposti ad un ottimale trattamento anticoagulante.

l'efficacia (*stroke* ischemico ed emorragico, morte e embolizzazione distale) e per la sicurezza (sanguinamenti o complicanze legate alla procedura).

Eventi clinici nello studio PROTECT-AF			
Eventi	WATCHMAN Incidenza annua (CI 95%)	Controlli Incidenza annua (CI 95%)	Rate Ratio (CI 95%)
Stroke ischemico	2,2% (1,2-3,5%)	1,6% (0,3-3%)	1,34 (0,6-4,3)
Stroke emorragico	0,1% (0-0,5%)	1,6% (0,6-3%)	0,09 (0-0,45)
Stroke globale	2,3% (1,3-3,6%)	3,2% (1,6-5,2)	0,71 (0,35-1,64)
Embolia sistemica	0,3% (0-0,8%)	0	-
Morte inspiegata o cardiovascolare	0,7% (0,2-1,5%)	2,7% (1,2-4,4%)	0,26 (0,08-0,77)

Tab. 5a

Il secondo *device* utilizzato è stato ed è il WATCHMAN. Questo consiste in una rete in Nitinolo autoespandibile con delle propaggini mobili che si fissano all'interno dell'auricola e una membrana in poliestere permeabile che copre la superficie atriale del *device*. Come tutte queste protesi, questo *device* viene portato in atrio sinistro con un catetere 12 F ed è disponibile in dimensioni da 22 a 33 mm.

Il WATCHMAN è stato usato nell'unico studio randomizzato che abbiamo oggi a disposizione, il PROTECT-AF^{21, 22}. In questo studio 707 pazienti con FA non valvolare e almeno un fattore di rischio CHADS2 sono stati arruolati con randomizzazione 2:1 tra chiusura dell'auricola verso terapia con Warfarin, con mantenimento dell'INR tra 2 e 3. Dopo la chiusura con la protesi il trattamento anticoagulante doveva essere continuato per almeno 45 giorni. L'obiettivo dello studio era dimostrare la non-inferiorità del *device* verso la TAO con l'utilizzo di *end-point* per

Eventi avversi nello studio PROTECT-AF		
	WATCHMAN (n = 463)	Controlli (n = 244)
Veramento pericardico	22 (4,8%)	0
Sanguinamento maggiore	16 (3,5%)	10 (4,1%)
Stroke peri-procedurale	5 (1,1%)	0
Embolizzazione <i>device</i>	3 (0,6%)	0
Stroke emorragico	1 (0,2%)	6 (2,5%)
Altro (lacerazione esofago, aritmie)	2 (0,4%)	0

Tab. 5b

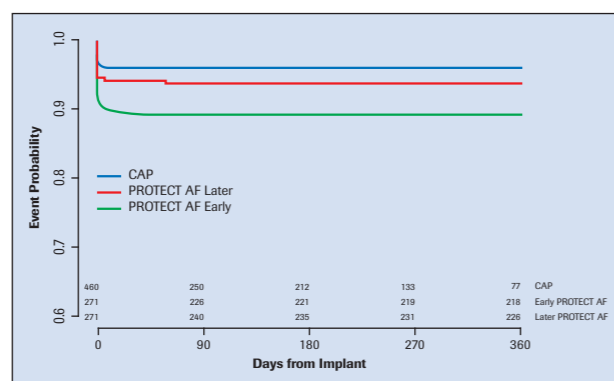


Fig. 2 - Confronto degli eventi tra lo studio PROTECT AF e il registro CAP.

state del 10,6% (versamento pericardico con conseguente necessità di drenaggio, sanguinamento, *stroke* ischemico o emorragico ed embolizzazione o sepsi del *device*), contro il 6,7% dei controlli. Togliendo le complicanze emorragiche all'impianto,

Lo studio ha dimostrato la non-inferiorità per l'efficacia del *device* verso la terapia medica, riducendo del 32% gli eventi avversi combinati (Tab. 5a).

Solo l'88% dei pazienti randomizzati al braccio interventistico ha potuto impiantare il *device*. Dopo l'impianto solo l'86% dei pazienti ha sospeso la terapia dopo il controllo ecocardiografico trans esofageo a 45 giorni (solo quelli che avevano una completa chiusura sospendevano il trattamento) e il 10% ha ricominciato la terapia con Warfarin per ragioni cliniche. Inoltre al primo controllo transesofageo nel 3,7% dei pazienti era presente trombosi del *device*, nonostante la terapia anticoagulante piena.

Le complicanze totali del gruppo con *device* sono

gli eventi avversi sono stati del 7%. Per 4 pazienti è stata necessaria la rimozione chirurgica del *device* (Tab. 5b). Molte di queste complicanze sono state periprocedurali, compresi 5 *stroke* ischemici dovuti principalmente ad embolizzazione di aria. L'effettivo vantaggio a distanza del *device* nella prevenzione dello *stroke* nei pazienti in FA sembrerebbe

Dati dallo studio PROTECT AF e del registro CAP			
	PROTECT AF	CAP	P
Tempo della procedura, media \pm DS	56' \pm 27'	50' \pm 21'	< 0.001
Successo dell'impianto, (%)	335/367 (91.3)	437/460 (95.0)	0.033
Eventi avversi a 7 giorni, (%)	24/367 (6.5)	17/460 (3.7)	0.061
Versamento pericardico a 7 giorni, (%)	15/367 (4.1)	10/460 (2.2)	0.110
Stroke periprocedurali, (%)	2/367 (0.5)	0/460 (0.0)	0.113

Tab. 6

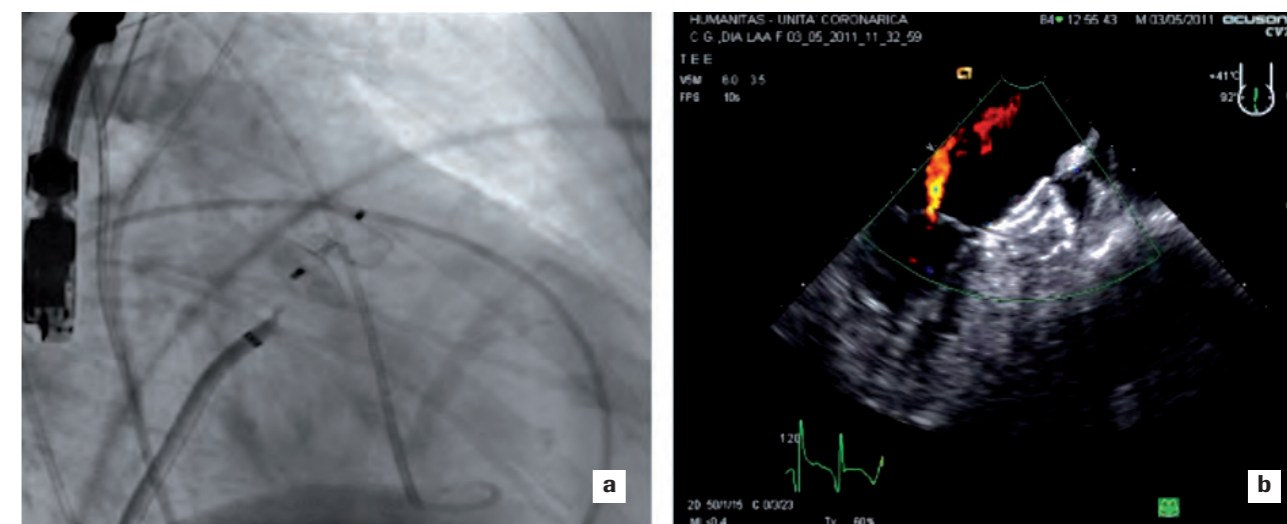


Fig. 3 - Il device Amplatzer viene rilasciato in auricola sinistra (a). Controllo di un device Amplatzer dopo il suo rilascio con l'ETE (b).

essere legato in parte alla diminuzione dello *stroke* ischemico al follow-up (1,9 % dei pazienti del gruppo con *device* contro il 2,4% nel gruppo con Warfarin) e in gran parte alla netta diminuzione degli *stroke* emorragici (1 solo paziente nel gruppo tratta-

to con *device* contro 6 pazienti nel gruppo in TAO)²³. Questi risultati sono stati successivamente confermati dal registro multicentrico CAP (Continued Access Protocol), che ha raccolto i dati di tutti gli impianti eseguiti successivamente alla chiusura del trial randomizzato (26 centri per un totale di 460 pazienti). Questo registro dimostra come dopo una adeguata curva di apprendimento sia possibile aumentare la percentuale di successo procedurale e ridurre significativamente le complicanze peri-procedurali, che da 7 sono scese al 3,5% (Tab. 6 e Fig. 2). È presumibile quindi che una curva di apprendimento degli operatori (puntura trans-settale), associata a futuri miglioramenti tecnici del *device* (ancoraggio del sistema, possibilità di riposizionamento del *device*), possano ridurre l'incidenza degli eventi avversi periprocedurali (i versamenti pericardici sono il 50% più frequenti nei centri con minore esperienza).

In alternativa al WATCHMAN, l'altro *device* oggi utilizzato per la chiusura dell'auricola è l'AMPLATZER Cardiac Plug, un *device* auto espandibile costituito da due dischi di Nitinolo, uno dei quali, il disco lobato, viene posizionato all'interno dell'auricola e l'altro, connesso con un piccolo connettore centrale al primo, posizionato all'orifizio

auricolare (Fig. 1). A differenza del WATCHMAN, il cui meccanismo di chiusura è paragonabile a quello di un "tappo", l'AMPLATZER è come una "porta" che chiude l'orifizio dell'auricola con una sporgenza dei bordi del *device*. È disponibile in

misure da 16 a 30 mm. Non esistono studi randomizzati, ma un registro europeo di 143 pazienti, con una percentuale di successo del 96% e 7% di complicanze (4% tamponamento cardiaco, 2% embolia del *device*, 2% *stroke*²⁴). Sono in corso valutazioni a medio termine.

Tecnica d'impianto

L'impianto del *device* si effettua sotto controllo ecografico tramite ecocardiogramma trans-esofageo (ETE), che serve per misurare accuratamente le dimensioni e la morfologia dell'auricola (numero di lobi, lunghezza, ampiezza dell'orifizio e profondità dell'auricola). In particolare le dimensioni dell'orifizio e la profondità dell'auricola devono essere valutati con l'ETE secondo quattro piani (0°, 45°, 90°, 135°).

Se la pressione atriale sinistra, misurata subito dopo la puntura transettale, è inferiore a 15 mmHg è necessaria un'infusione di liquidi ad alto peso molecolare; quindi è necessario misurare nuovamente le dimensioni dell'auricola fino a quando la pressione atriale sinistra sarà superiore a 15 mmHg. Questo è dovuto al fatto che l'auricola è una struttura muscolare, per cui le dimensioni dell'orifizio possono essere sottostimate se l'auricola è relativamente "vuota" con conseguente possibilità di mobilitazione del *device* quando risale la pressione ed aumento il volume dell'auricola. Tali misure devono essere verificate anche tramite angiografia dopo iniezione di mezzo di contrasto in auricola sinistra attraverso un *pigtail*, in una proiezione obliqua destra cranializzata.

Dopo aver scelto le dimensioni del *device* si procede al suo posizionamento sotto controllo della scopia e dell'ecocardiografia trans-esofagea (**Fig. 3**) Prima del rilascio il *device* viene messo in tensione per assicurarsi che questo non si dislochi dopo il ri-

lascio, si esegue un controllo con ecocolor Doppler per individuare possibili leak residui, e si calcola l'indice di compressione (riduzione del *device* da 8% a 20% del diametro nominale del *device* impiantato). Se tali misure non sono adeguate si deve procedere alla rimozione del *device*.

La procedura pertanto richiede una stretta collaborazione tra emodinamisti ed ecografisti, che abitualmente lavorano in team nell'ambito dell'emodinamica.

Conclusioni

Ad oggi le "linee guida AIAC (Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo) 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale" indicano che nonostante diversi studi abbiano dimostrato la fattibilità della chiusura dell'auricola sinistra con questi *device*, le evidenze relative alla loro efficacia e sicurezza non sono ancora sufficientemente consolidate. Tali dispositivi, pertanto, debbono oggi essere impiantati in centri con elevata esperienza e **riservati a pochi pazienti selezionati ad alto rischio trombo embolico che presentino controindicazioni assolute all'utilizzo della terapia anticoagulante orale a lungo termine.**

Nel nostro centro le **indicazioni** comprendono: **1)** pazienti in FA non candidabili per qualche ragione alla terapia anticoagulante, soprattutto perché presentano un elevato rischio emorragico; **2)** pazienti con pregresso *stroke* ischemico in corso di terapia anticoagulante in *range* terapeutico; **3)** pazienti ad alto rischio (CHA₂DS₂-VASc uguale o superiore a 4 e HAS-BLED superiore a 2) in cui non è possibile mantenere l'INR in *range* terapeutico per almeno l'80% del tempo; **4)** pazienti in FA con HAS-BLED superiore a 2 in doppio trattamento antiaggregante, perché sottoposti a DES (stent medicati).

Bibliografia

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-e181.
- Lip GYH, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010; 41: 2731-2738.
- Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart* 1999; 82: 547-554.

- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-e181.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-1764.
- Spratt N, Wang Y, Levi C, et al. A prospective study of predictors of prolonged hospital stay and disability after stroke. *J Clin Neurosci*. 2003; 10: 665-669.
- Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and

- tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-2696.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
 - Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov; 138(5): 1093-100.
 - Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17; 361(12): 1139-51.
 - Madden JL. Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *J Am Med Assoc* 1949; 140: 769-772.
 - Beal JM, Longmire WP, Jr, Leake WH. Resection of the auricular appendages. *Ann Surg* 1950; 132: 517-530.
 - Healey JS, Crystal E, Lamy A, et al. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005; 150: 288-293.
 - Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation* 2002; 105: 1887-1889.
 - El Chami MF, Grow P, Eilen D, et al. Clinical outcomes three years after PLAATO implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 704-707.
 - Block PC, Burstein S, Casale PN, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial

- Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 594-600.
- Park JW, Leithäuser B, Gerck U, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-years outcome. *J Invasive Cardiol* 2009; 21: 446-450.
 - Ussia GP, Mule M, Cammalleri V, et al. Percutaneous closure of left atrial appendage to prevent embolic events in high-risk patients with chronic atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 217-222.
 - De Meester P, Thijs V, Van Deyk K, et al. Prevention of stroke by percutaneous left atrial appendage closure: short term follow-up. *Int J Cardiol* 2008.
 - Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 9-14.
 - Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1490-1495.
 - Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J* 2006; 151: 956-961.
 - Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 374: 534-542.
 - Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left Atrial Appendage Closure With Amplatzer Cardiac Plug in Atrial Fibrillation: Initial European Experience.



PREMIO RECORDATI PER LA RICERCA SCIENTIFICA

L'Azienda Farmaceutici Recordati ha comunicato al nostro Presidente, prof. Cesare Proto, notizie relative alla settima edizione del **Premio Internazionale per la Ricerca Scientifica**, di euro 100.000, che sarà assegnato nel 2013 a un clinico o un ricercatore di base che si sia distinto/a per lo studio del ruolo centrale del microcircolo nella patologia di sistema o d'organo.

Il Premio è aperto a scienziati di tutte le nazionalità che lavorano in strutture istituzionali e non siano affiliati ad aziende farmaceutiche o di dispositivi medici.

La scadenza per l'invio delle candidature è il 31 gennaio 2013. Il regolamento è reperibile presso: www.recordati.com/prize - password: *prizecand*

La proposta dei candidati è stata richiesta ad alcune Società Scientifiche Internazionali, fra cui la SICOA. Invitiamo quindi i nostri Soci che fossero interessati al Premio, a comunicarlo alla Segreteria SICOA, (sicoa@sicoa.net), che provvederà ad inoltrare le candidature alla Recordati.