

INDICE

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE: EPIDEMIA EMERGENTE	pag.2
FIBRILLAZIONE ATRIALE E MALATTIA DELLE VALVOLE CARDIACHE	pag. 5
EFFETTI DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE SUL TRATTAMENTO DELLA VALVULOPATIA MITRALICA DA RIGURGITO	pag. 7
METODI	pag.13
Disegno dello studio e popolazione	pag. 13
Parametri ecocardiografici	pag.14
Endpoints	pag.15
Analisi statistica	pag.15
RISULTATI	pag.16
Popolazione	pag.16
Risultati procedurali, clinici ed ecocardiografici	pag.17
DISCUSSIONE	pag.23
LIMITI	pag.26
CONCLUSIONI	pag.26
BIBLIOGRAFIA	pag.27

LA FIBRILLAZIONE ATRIALE: EPIDEMIA EMERGENTE

La fibrillazione atriale (FA), la più comune aritmia di rilevanza clinica, costituisce insieme allo scompenso cardiaco una vera e propria epidemia emergente nel contesto della patologia cardiovascolare [1-2]. La prevalenza stimata nella popolazione adulta al di sopra dei 20 anni è intorno al 3%, con una frequenza ancor più elevata nei paesi più sviluppati, nei soggetti più anziani ed in quelli con patologie predisponenti quali l'ipertensione, la malattia coronarica, lo scompenso cardiaco, l'obesità, la malattia cardiaca valvolare e l'insufficienza renale cronica (Figure 1-2) [3-10]. Il numero di soggetti affetti da FA è peraltro destinato a crescere nei prossimi anni (nel 2030 la prevalenza stimata è intorno ai 14-17 milioni solo in Europa) dati il progressivo invecchiamento della popolazione, l'incrementata incidenza delle condizioni predisponenti e la sempre maggiore attenzione alle forme silenti dell'aritmia [11-16].

La FA risulta associata in maniera indipendente ad un rischio di morte per tutte le cause due volte più alto nelle donne ed una volta e mezzo più alto negli uomini [17-18]. Mentre il rischio di morte adducibile ad eventi ischemici cerebrali legati all'aritmia può essere in buona parte controllato da un'adeguata terapia anticoagulante, le morti cardiovascolari correlate ad altre condizioni complicanti, quali scompenso cardiaco o morte improvvisa, rimangono purtroppo comuni anche in pazienti trattati in modo appropriato secondo le attuali evidenze [19]. La FA risulta peraltro associata ad un incrementato rischio di morbidità, associata nella gran parte dei casi a scompenso cardiaco o ictus cerebrali [20-21]. Studi recenti mostrano come il 20-30% dei pazienti con un evento ischemico cerebrale presenti una diagnosi di FA prima, durante o dopo l'evento ischemico stesso [13, 22-23]. Decadimento cognitivo, peggioramento della qualità di vita e depressione sono comuni nei pazienti con FA e si stima che ogni anno

circa il 10-40% dei pazienti affetti da tale aritmia vada incontro ad ospedalizzazione [19, 24-25].

In considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione e delle sempre più limitate disponibilità finanziarie, quindi, la FA rappresenta una questione di considerevole importanza in ambito di programmazione sanitaria. Una fetta non irrilevante della spesa sanitaria complessiva è destinata a coprire i costi, guidati essenzialmente da complicanze (in particolare eventi ischemici e scompenso cardiaco), trattamenti (in particolare ospedalizzazioni e procedure interventistiche) e calo di produttività, relativi ai pazienti affetti da FA; costi inevitabilmente destinati a crescere qualora l'aritmia non venga prevenuta e trattata in modo tempestivo ed efficace[26-29].

Sulla base di modalità di presentazione, durata ed eventuale risoluzione spontanea dell'episodio aritmico è possibile distinguere 5 tipologie di FA: di prima diagnosi, parossistica, persistente, persistente di lunga durata e permanente [2].

- FA di prima diagnosi, qualora l'aritmia non sia mai stata riscontrata prima, a prescindere dalla durata e dalla presenza e severità di sintomi correlati.
- FA parossistica, qualora l'aritmia si interrompa spontaneamente entro 7 giorni dall'insorgenza (in genere la durata degli episodi è inferiore alle 48 ore).
- FA persistente, qualora l'evento aritmico duri più di 7 giorni, includendo i casi in cui venga interrotto mediante cardioversione elettrica o farmacologica.
- FA persistente di lunga durata, qualora l'aritmia sia presente continuativamente da più di un anno quando si decida di adottare una terapia di controllo del ritmo.
- FA permanente, qualora l'aritmia si manifesti in maniera continuativa, sia ben tollerata dal paziente e si decida di non adottare terapia di controllo del ritmo.

Sebbene la modalità di presentazione dell'aritmia possa essere simile, i meccanismi sottostanti possono variare in modo sostanziale da paziente a paziente [30]. E proprio partendo da un'analisi attenta della predisposizione genetica, delle condizioni patologiche concomitanti e dello stile di vita è possibile stratificare in modo appropriato i pazienti affetti da FA, ottimizzandone il trattamento [31-35].

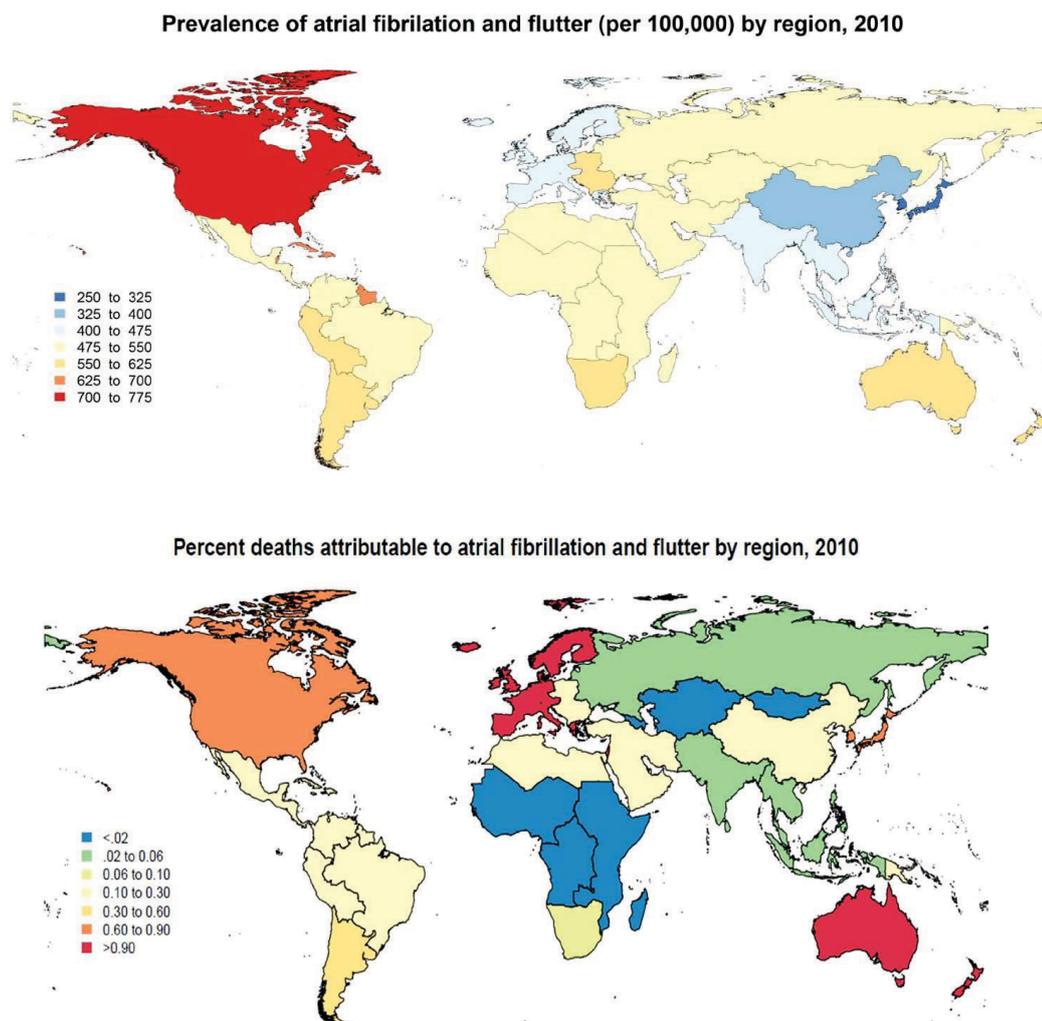


Figure 1 e 2. Distribuzione mondiale della prevalenza di fibrillazione atriale e flutter (fig 1) e delle morti attribuibili a tali aritmie (Fig 2), stimate al 2010 [10].

FIBRILLAZIONE ATRIALE E MALATTIA DELLE VALVOLE CARDIACHE

La FA risulta comunemente associata alla malattia delle valvole cardiache, in particolare alla patologia mitralica ed aortica, sebbene il rischio specifico di aritmia correlato a ciascuna valvulopatia non sia per molti aspetti ben delineato; circa il 30% dei pazienti affetti da FA presentano delle patologie valvolari, spesso evidenti solo alla valutazione ecocardiografica [36-40].

Malattia valvolare e FA interagiscono strettamente e si sostengono vicendevolmente attraverso diversi meccanismi [41-42]. Il progressivo sovraccarico di volume e/o pressione in atrio sinistro, derivanti dal malfunzionamento delle valvole aorta e/o mitrale, promuovono a lungo andare un cambiamento strutturale (solo inizialmente reversibile) della camera atriale stessa [43]. Il rimodellamento dell'atrio è progressivo e variabile da individuo ad individuo, spesso in rapporto alla compromissione della funzione diastolica ventricolare sinistra ed all'incremento delle pressioni tele-diastoliche, e può essere interpretato come meccanismo di adattamento volto a garantire quanto più a lungo possibile normali pressioni atriali e polmonari [44-46]. Lo stress cronico, tuttavia, promuove nel tempo graduale distensione ed irrigidimento delle pareti atriali; l'attivazione dei fibroblasti e l'incrementata deposizione di tessuto connettivo sono alla base di questo processo [47-49]. La struttura della parete atriale viene inoltre modificata dall'infiltrazione di cellule infiammatorie ed adipose, dalla deposizione di sostanza amiloide, dall'alterazione dei canali ionici (in particolare dei canali del Ca^{2+} e del K^{+}), dal disarrangiamento dei miociti con aree di apoptosi, necrosi ed ipertrofia, dal rimodellamento dell'endotelio e delle strutture microvascolari, oltre che dal cambiamento del sistema nervoso autonomo con iperinnervazione del simpatico [50-55]. Il rimodellamento strutturale promuove una graduale dissociazione elettrica tra fasci muscolari e cellule di conduzione,

determinando aree eterogenee di fibrosi in cui si generano circuiti di rientro ed è assecondato il perpetuarsi dell'aritmia [50]. Alcune delle alterazioni strutturali citate sono peraltro responsabili dello stato di ipercoagulabilità caratteristico dell'aritmia [56].

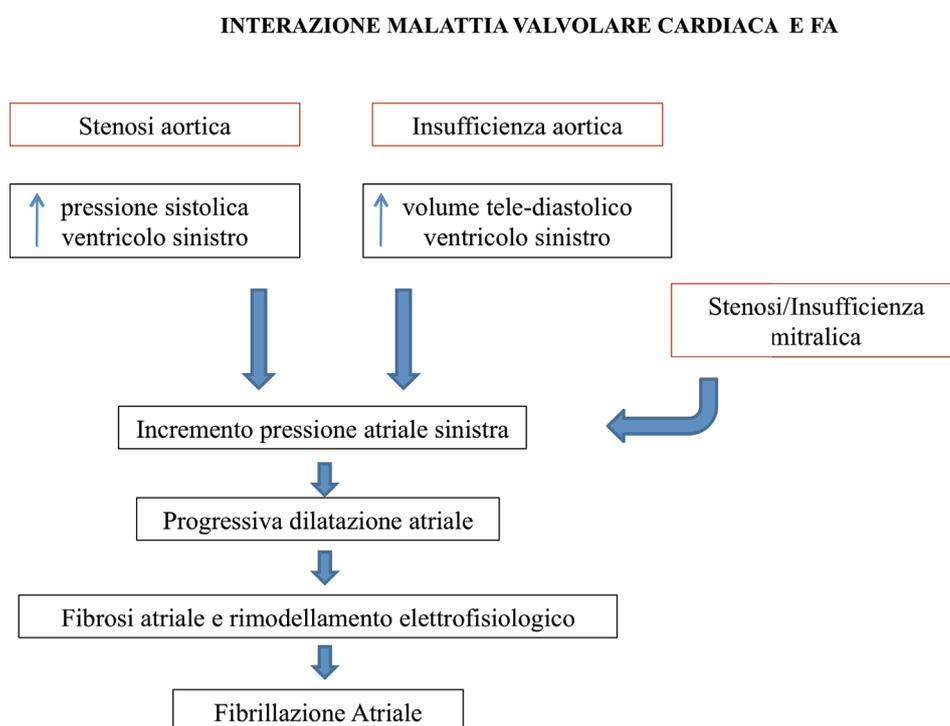


Figura 3. Interazione malattia valvolare e fibrillazione atriale: fisiopatologia.

La FA, associandosi in maniera indipendente ad un più elevato rischio di eventi avversi, peggiora la prognosi dei pazienti affetti da malattia valvolare; l'aumento in termini di rischio di mortalità risulta essenzialmente legato ad un incrementato rischio di ictus cerebri [40,57]. Dato l'impatto prognostico negativo, in particolare in caso di patologia mitralica, lo sviluppo di FA in pazienti con malattia valvolare di grado severo può essere considerato un vero e proprio indicatore di peggioramento della malattia stessa, contribuendo ad influenzarne il timing di correzione, riparativa o sostitutiva. Le linee guida americane (ACC/AHA) per il trattamento della malattia delle valvole

cardiache indicano come raccomandazione di classe *II b* (livello di evidenza C) la valvuloplastica mitralica percutanea in pazienti asintomatici affetti da stenosi mitralica reumatica di grado severo, con FA di nuova insorgenza; la chirurgia valvolare mitralica è invece indicata come raccomandazione di classe *II a* (livello di evidenza B) per i pazienti affetti da insufficienza mitralica primitiva di grado severo, asintomatici e con preservata funzione ventricolare sinistra, che abbiano di recente sviluppato FA [37].

Tradizionalmente, i pazienti con FA si considerano suddivisi in due grandi gruppi: pazienti con FA “valvolare” e “non valvolare” [58]. Sebbene le definizioni utilizzate differiscano lievemente tra loro, dovrebbero in realtà essere indicati come pazienti con FA “valvolare” solo quelli affetti da malattia valvolare reumatica (essenzialmente stenosi mitralica) o portatori di protesi valvolari meccaniche [2]. Infatti, mentre nei pazienti affetti da stenosi mitralica la FA comporta un incrementato rischio tromboembolico, non è ben chiaro se le altre forme di malattia valvolare incidano in modo rilevante sul rischio di ictus cerebri o sulla scelta della terapia anticoagulante preventiva da praticare [59-60].

EFFETTI DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE SUL TRATTAMENTO DELLA VALVULOPATIA MITRALICA DA RIGURGITO

La valvulopatia mitralica da rigurgito risulta essere strettamente legata allo sviluppo di FA, sia perché molto diffusa nella popolazione, in particolare in quella di età più avanzata, già di per sé a più elevato rischio di FA, sia per le modifiche strutturali prodotte a lungo andare sull'atrio sinistro, che aumentando progressivamente di dimensioni agisce esso stesso da fattore promuovente l'aritmia [51, 61-62].

La FA può essere considerata una complicanza comune in pazienti affetti da insufficienza mitralica ad eziologia degenerativa trattati conservativamente, interessando a 5 e 10 anni di follow-up il 18% ed il 48%, rispettivamente, dei soggetti esaminati; l'incidenza di FA è simile sia in caso di insufficienza valvolare da flail dei lembi sia in caso di prolasso valvolare mitralico [40]. L'aritmia, inoltre, si presenta più spesso in pazienti di età ≥ 65 anni e con ingrandimento atriale sinistro (≥ 50 mm) [40]. La FA, sia essa parossistica o permanente, risulta peraltro essere associata in maniera indipendente ad un più elevato rischio di eventi cardiaci avversi, in particolare morte cardiaca e scompenso cardiaco [40].

Sebbene analizzando la storia naturale dell'insufficienza mitralica ad eziologia degenerativa emerga come la FA influenzi pesantemente la prognosi dei pazienti trattati in maniera conservativa, non altrettanto chiaro è il ruolo giocato dall'aritmia in caso di trattamento chirurgico della patologia valvolare.

Osservando 400 pazienti affetti da insufficienza mitralica ad eziologia varia (degenerativa 81.4%, endocarditica 7.1%, reumatica 6.6%, ischemica 4.6%, traumatica 0.3%) sottoposti a riparazione valvolare chirurgica Lim et al. mettevano in evidenza come la presenza di FA prima dell'intervento non influenzasse i risultati a breve termine

o la durata della riparazione stessa [63]. Confrontando i pazienti in FA (152) con quelli in ritmo sinusale (241) nel preoperatorio, i primi risultavano essere più anziani, meno ben compensati (classe funzionale NYHA più elevata) e con funzione ventricolare sinistra più compromessa [63]. Sebbene la presenza di FA prima dell'intervento fosse associata ad una più bassa sopravvivenza a lungo termine, solo la severa compromissione della funzione contrattile ventricolare sinistra emergeva, all'analisi multivariata, come fattore di rischio indipendente [63].

Diversi gli studi che, pur coinvolgendo popolazioni con caratteristiche differenti, hanno messo in evidenza tassi di sopravvivenza simili in pazienti affetti o meno da FA sottoposti a trattamento chirurgico della malattia valvolare mitralica [64-66]. Chua et al. esaminando una popolazione di 323 pazienti sottoposti a valvuloplastica mitralica e mettendo a confronto i pazienti in ritmo sinusale prima dell'intervento (216) con quelli in FA (97) mostravano come non ci fosse differenza significativa tra le due coorti in termini di mortalità operatoria (1.9% vs. 3%, rispettivamente) e sopravvivenza al follow-up a 5 anni (76.9 ± 4.0 % vs. 74.3 ± 6.3 %, rispettivamente); venivano inoltre identificati come predittori indipendenti di mortalità tardiva l'età avanzata, la bassa frazione d'eiezione ventricolare sinistra e la concomitante rivascolarizzazione miocardica chirurgica [64]. Analizzando 191 pazienti sottoposti a chirurgia riparativa della valvola mitrale, anche Obadia et al. mettevano in evidenza come non ci fosse differenza significativa in termini di sopravvivenza a lungo termine tra la coorte in ritmo sinusale prima dell'intervento (99 ± 0.9 % ad 1 anno e 86 ± 6.6 % a 5 anni di follow-up) e quella in FA (95 ± 3.1 % ad 1 anno e 86 ± 8.4 % a 5 anni di follow-up)[65]. Emergeva tuttavia come il ripristino post-operatorio del ritmo sinusale fosse associato ad una sopravvivenza del 99 ± 0.9 % e del 94 ± 4.8 % ad 1 e 4 anni di follow-up, rispettivamente, a fronte del 97 ± 1.5 % e 77 ± 13 % in caso di persistenza di FA dopo

l'intervento [65]. Una differenza non significativa ($p=0.12$) in termini di sopravvivenza a lungo termine (4 anni) tra pazienti in ritmo sinusale (95%), pazienti in FA parossistica (89%) e pazienti in FA cronica (82%) veniva descritta anche da Jessurun et al., sebbene il 70% dei pazienti esaminati (in tutto 162) fosse stato sottoposto a chirurgia sostitutiva della valvola mitrale; veniva inoltre messo in evidenza come la persistenza di FA nel post-intervento tendesse ad influenzare la sopravvivenza [66].

Gli studi precedentemente citati, tuttavia, includendo anche pazienti affetti da insufficienza mitralica secondaria a cardiopatia ischemica (caratterizzati tipicamente da funzione ventricolare sinistra più scadente e prognosi peggiore) potrebbero esserne eccessivamente influenzati nei risultati [63-68]. Limitando pertanto l'analisi a soli pazienti (392) con insufficienza mitralica isolata ad eziologia degenerativa trattati mediante valvuloplastica, Eguchi et al. mettevano in evidenza come la FA, così come l'età, si comportasse da fattore predittivo indipendente di mortalità e morbidità [69]. Confrontati con quelli affetti da FA già nel pre-operatorio, i pazienti in ritmo sinusale presentavano una significativa differenza in termini di sopravvivenza ($96 \pm 2.1\%$ vs. $87 \pm 3.2\%$ a 5 anni di follow-up, $88 \pm 5.8\%$ vs. $74 \pm 5.5\%$ a 10 anni di follow-up, $p=0.002$, HR 3.8, 95% CI 1.5 – 9.3) e libertà da eventi cardiaci avversi, definiti come morte cardiaca, re-intervento, complicanze correlate alla valvola ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco ($96 \pm 2.0\%$ vs. $75 \pm 4.4\%$ a 5 anni di follow-up, $78 \pm 8.3\%$ vs. $57 \pm 6.2\%$ a 10 anni di follow-up, $p<0.001$, HR 4.0, 95% CI 2.0-8.2) [69]. Analizzando esclusivamente pazienti (349) affetti da insufficienza mitralica ad eziologia degenerativa sottoposti a riparazione valvolare chirurgica, anche Alexiou et al. giungevano a simili conclusioni, mostrando una differenza significativa tra i pazienti in FA e quelli in ritmo sinusale prima dell'intervento sia in termini di mortalità operatoria (3.9% vs. 0.5%, rispettivamente, $p=0.04$) che di sopravvivenza a lungo termine (75 ± 6

% vs. 90 ± 3 %, rispettivamente, $p=0.005$, a 7 anni di follow-up); FA e funzione ventricolare sinistra severamente compromessa risultavano essere predittori negativi di sopravvivenza [70]. Ad un'analisi multivariata comprendente sole variabili cliniche, la FA emergeva ancora una volta come fattore predittivo negativo di sopravvivenza ($p=0.027$); il dato veniva però attenuato aggiungendo all'analisi alcune variabili ecocardiografiche ($p=0.057$) [71]. Anche Bando et al., infine, attraverso uno studio condotto su 1026 pazienti affetti da insufficienza mitralica ad eziologia non ischemica/non cardiomiopatica trattati mediante valvuloplastica, mostravano tassi di incidenza più bassi, sia in termini di morte cardiaca che di ictus cerebrali nei pazienti in ritmo sinusale prima dell'intervento rispetto a quelli fibrillanti [72]. Emergeva inoltre come associando alla riparazione mitralica l'ablazione chirurgica dell'aritmia si ottenesse una riduzione dell'incidenza di ictus cerebrali ed un miglioramento in termini di sopravvivenza [72-73].

La FA ha un impatto prognostico negativo non solo in pazienti che ne siano affetti già in fase pre-operatoria ma anche in pazienti che, in ritmo sinusale prima dell'intervento, vadano incontro a trattamento chirurgico della valvulopatia mitralica [74]. L'aritmia costituisce una complicanza abbastanza comune e non benigna della chirurgia della valvola mitrale, interessando circa il 25 % dei soggetti senza precedenti di FA ed associandosi ad un più elevato rischio di ictus cerebrali e di scompenso cardiaco [74]. La comparsa precoce (entro le 2 settimane dall'intervento) di FA nel post-operatorio risultava più spesso associata a chirurgia sostitutiva della valvola mitrale, correlandosi ad un più alto tasso di ricorrenza tardiva dell'aritmia stessa [74]. L'ingrandimento atriale sinistro, inoltre, emergeva come forte predittore di comparsa post-operatoria di FA sia precoce che tardiva [74-75].

Da una sub-analisi dello studio EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study), studio randomizzato di confronto tra pazienti affetti da insufficienza mitralica di grado moderato-severo o severo trattati per via chirurgica o percutanea, emergono i pochissimi dati a disposizione per quanto riguarda l'impatto della FA sulla riparazione mitralica mediante sistema MitraClip [76-77]. Dei 264 pazienti inclusi nell'analisi, il 27% presentava FA già prima dell'intervento [77]. Nonostante l'età più avanzata, il più elevato numero di comorbidità ed il più frequente riscontro di malattia valvolare ad eziologia funzionale, nei pazienti con insufficienza mitralica associata a FA il successo procedurale dopo MitraClip risultava paragonabile a quello dei pazienti senza FA (83% vs. 75% rispettivamente, $p=0.30$) [77]. Non emergevano differenze di rilievo ($p=0.33$) neanche comparando ad un anno di follow-up le due coorti in rapporto all'endpoint primario di studio (libertà da morte, chirurgia mitralica per disfunzione valvolare ed insufficienza mitralica $>2+$) [77]. La riduzione in termini di volumi atriali e ventricolari risultava tuttavia più accentuata nei pazienti non affetti da FA, dato probabilmente da addurre ad un più limitato ed ancora reversibile rimodellamento delle camere cardiache [77].

Sebbene la FA sia molto comune, si associ molto spesso ad insufficienza mitralica e ne incrementi il rischio di eventi cardiaci avversi, l'impatto prognostico dell'aritmia sul trattamento della valvola mitrale non è ben chiaro: i dati derivanti da analisi specifiche condotte su pazienti trattati per via chirurgica sono spesso contrastanti mentre quelli relativi a pazienti sottoposti a riparazione percutanea sono estremamente limitati e tratti dallo studio di popolazioni selezionate [40, 63-72,77].

La presente analisi si pone come obiettivo la valutazione degli effetti della FA sul trattamento di pazienti ad elevato rischio chirurgico con insufficienza mitralica di grado moderato-severo o severo, sottoposti a riparazione percutanea mediante sistema MitraClip.

METODI

Disegno dello studio e popolazione

Questo studio, prospettico, osservazionale, include pazienti ad elevato rischio chirurgico, con insufficienza mitralica di grado moderato-severo o severo, sottoposti a riparazione mitralica percutanea mediante sistema MitraClip presso il nostro Istituto (PO Ferrarotto, Catania) dall'ottobre 2008 al dicembre 2013, come parte del registro GRASP (Getting Reduction of Mitral Insufficiency by Percutaneous Clip Implantation), ancora attualmente in corso [78]. La nostra analisi distingue due sottogruppi di pazienti, definiti dalla presenza o meno di FA al momento dell'arruolamento, per valutare in modo più specifico l'impatto di tale aritmia sul trattamento riparativo della valvola mitrale mediante impianto di MitraClip. Sono stati inclusi sia pazienti con insufficienza mitralica ad eziologia funzionale che pazienti con insufficienza ad eziologia organica. L'elevato rischio chirurgico è stato attribuito dal consenso di opinione tra cardiologo e cardiocirurgo sull'elevato rischio di morbidità e mortalità associato alla chirurgia

convenzionale. Il rischio chirurgico veniva stratificato o sulla base dell'utilizzo di modelli di calcolo, quali EuroSCORE ed STS (Society of Thoracic Surgeons) score, o sulla base della presenza di specifici fattori di rischio chirurgico non compresi in tali modelli. I criteri di inclusione ed esclusione per il trattamento percutaneo mediante MitraClip, così come i dettagli procedurali, sono stati riportati in precedenza [79].

Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti a valutazione clinica ed ecocardiografica sia prima della procedura di riparazione che ad 1 mese, 6 mesi e 12 mesi di follow-up. E' stata inoltre riportata la classe funzionale NYHA (New York Heart Association) dei pazienti arruolati. Il comitato etico locale ha approvato lo studio e tutti i pazienti hanno fornito un consenso informato scritto.

Parametri ecocardiografici

Durante il periodo di studio il grado di insufficienza mitralica è stato stimato in modo seriale attraverso ecocardiogramma trans-toracico e tran-esofageo, secondo le linee guida correnti, sulla base del metodo integrativo e del consenso tra due o tre osservatori esperti [80-82]. Al fine di valutare i cambiamenti in termini di dimensioni e funzione del ventricolo sinistro (left ventricle, LV) sono stati considerati i seguenti parametri: diametri tele-diastolico e tele-sistolico (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD, e left ventricular end-systolic diameter, LVESD, rispettivamente), volumi tele-diastolico e tele-sistolico (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV, e left ventricular end-systolic volume, LVESV, rispettivamente) e frazione d'eiezione (ejection fraction, EF), calcolata attraverso il metodo Simpson biplano. L'algoritmo di somma dei dischi è stato utilizzato anche per il calcolo del volume dell'atrio sinistro (left atrial volume, LAV) [83]. Sia l'escursione sistolica dell'anello tricuspide (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) che la pressione in arteria

polmonare (pulmonary artery systolic pressure, PASP), misurata utilizzando il gradiente di velocità massimo attraverso la valvola tricuspide, sono state riportate.

Endpoints

Il successo procedurale acuto è stato definito come insufficienza residua di grado $\leq 2+$ dopo impianto della/e clip. Si è considerato endpoint primario di sicurezza il tasso di eventi avversi maggiori (major adverse events, MAEs) ad un mese, definendolo come il composito di morte, infarto miocardico, re-intervento valvolare per fallimento della procedura interventistica, chirurgia cardiovascolare non elettiva, ictus cerebri, insufficienza renale, infezione di ferita chirurgica, ventilazione meccanica superiore alle 48 ore, complicanze gastrointestinali richiedenti trattamento chirurgico, fibrillazione atriale di nuova insorgenza, tamponamento cardiaco, setticemia e trasfusione di 2 o più unità di emazie concentrate. E' stato invece indicato come endpoint primario di efficacia il composito di morte, chirurgia per disfunzione valvolare mitralica ed insufficienza mitralica residua di grado 3+ o 4+ a 12 mesi di follow-up. Endpoints secondari sono stati considerati i singoli componenti dell'endpoint primario, il tasso di re-ospedalizzazione e la classe funzionale NYHA.

Analisi statistica

Le variabili continue sono presentate come media \pm deviazione standard o mediana con intervallo interquartile e sono state comparate utilizzando il t Student test o il Mann-Whitney rank sum test per campioni appaiati. Sono riportate le differenze medie tra parametri ecocardiografici basali ed al follow-up. Le variabili categoriche sono espresse come numero o percentuale e sono state comparate mediante i test chi-quadrato o esatto di Fisher, qualora necessario. I tassi cumulativi degli eventi sono stati ricavati mediante stima Kaplan-Meier.

Sono state testate le correlazioni esistenti tra i vari parametri ecocardiografici, riportando solo quelle significative per le quali è stato fornito il coefficiente di correlazione di Spearman. Il modello di regressione di Cox è stato utilizzato per identificare predittori indipendenti di mortalità ad un anno dalla procedura di riparazione mitralica. Le stime di rischio sono espresse come hazard ratio (HR) ed intervallo di confidenza al 95%. Variabili candidate per l'analisi multivariata sono state considerate quelle clinicamente rilevanti (quali diabete mellito tipo II, insufficienza renale cronica, EuroSCORE II) o con un valore di $p < 0.10$ all'analisi univariata.

Sono state considerate significative differenze con valori di $p < 0.05$. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando SPSS (Statistical Package for Social Science; Inc, Chicago, Illinois) versione 17.0.

RISULTATI

Popolazione

Dei 289 pazienti inclusi nella presente analisi, 121 (41.8%) si presentavano affetti da FA già prima della procedura di riparazione mitralica percutanea. Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione, per intero e suddivisa in sottogruppi in rapporto alla presenza di FA, sono riportate in Tabella 1. Le coorti esaminate si presentavano simili per caratteristiche di base, con differenze di rilievo solo in termini di età, pregressa rivascolarizzazione miocardica percutanea ed STS score: i pazienti affetti da FA risultavano essere significativamente più anziani ed a più elevato rischio chirurgico, mentre i pazienti non affetti dall'aritmia erano più spesso stati sottoposti in precedenza a rivascolarizzazione miocardica percutanea (Tabella 1). Per quanto concerne l'eziologia della malattia valvolare, in 237 (82.0%) pazienti si riscontrava un'insufficienza mitralica di natura funzionale, nei rimanenti 52 pazienti (18.0%)

l'insufficienza era di natura organica; l'insufficienza mitralica funzionale risultava prevalente in entrambe le coorti esaminate (Tabella 1).

Le caratteristiche ecocardiografiche di base, relative alla popolazione per intero e suddivisa in sottogruppi, sono elencate in Tabella 2.

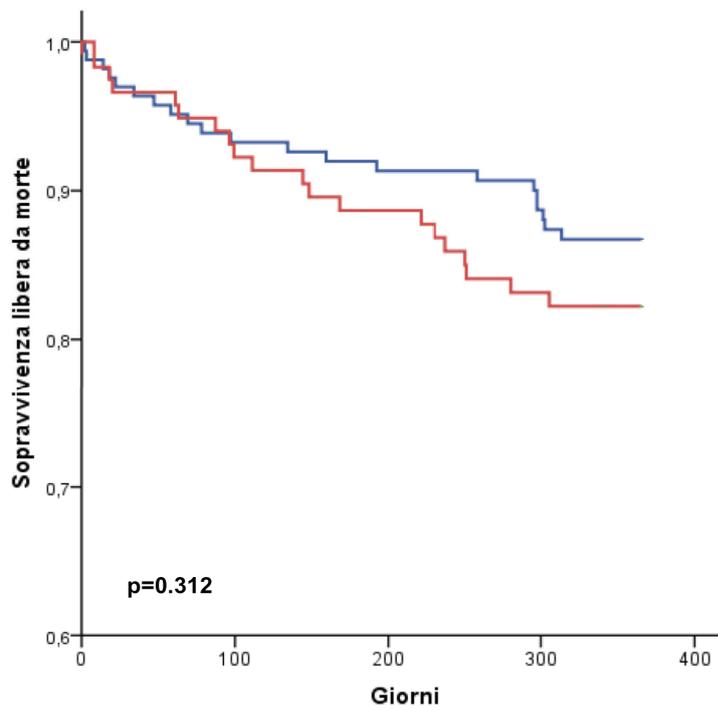
Risultati procedurali, clinici ed ecocardiografici

Il successo procedurale acuto è stato raggiunto nel 97.6% dei casi. I pazienti sottoposti ad impianto di una clip sono stati 158 (54.7%), quelli sottoposti ad impianto di due clips 117 (40.5%), quelli in cui sono state impiantate tre clips 12 (4.1%) ed, infine, 2 (0.7%) quelli in cui sono state posizionate quattro clips; le distribuzioni erano simili nei due sottogruppi esaminati. Il tempo di impianto del dispositivo, definito come tempo intercorrente dall'introduzione della guida alla rimozione del sistema di rilascio della clip, non risultava essere significativamente differente nelle due coorti in esame (59.6 ± 32.7 min vs. 60.8 ± 31.1 min nei pazienti senza e con FA, rispettivamente, $p=0.753$). La riduzione dell'insufficienza mitralica ai gradi 1 + e 2 + è stata raggiunta nel 66.7% e 32.5% dei pazienti affetti da FA e nel 66.1% e 30.4% dei pazienti non affetti dall'aritmia, rispettivamente. I tempi di degenza ospedaliera osservati nei due sottogruppi in esame risultavano simili (6.9 ± 5.9 giorni nei pazienti con FA e 6.1 ± 6.0 giorni nei pazienti senza FA, $p=0.28$).

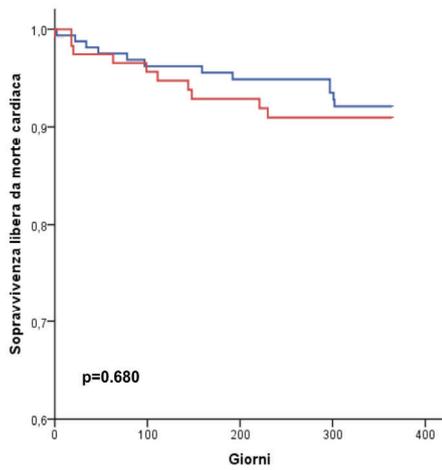
I risultati ad un mese in termini di sicurezza procedurale sono presentati in Tabella 3. Gli eventi avversi maggiori riportati interessavano 7 pazienti affetti da FA ed 9 pazienti non affetti dall'aritmia ($p=0.875$). Ad un anno di follow-up, l'endpoint primario di efficacia (composito di morte, chirurgia per disfunzione valvolare mitralica ed insufficienza mitralica di grado 3+ o 4+) veniva registrato in 63 pazienti (21.8%), con tassi simili sia nei pazienti con FA che in quelli senza (20.7% vs. 22.6%,

rispettivamente, $p=0.875$) (Tabella 4). Veniva riportato un totale di 41 casi di morte ad un anno dalla procedura di riparazione mediante MitraClip, 22 (8.7%) dei quali attribuibili a cause cardiovascolari. Non emergevano differenze statisticamente significative nei tassi di mortalità cumulativa delle due coorti esaminate (17.9% nei pazienti con FA vs. 13.4% nei pazienti senza FA, $p=0.31$) (Figura 4), anche dopo aver suddiviso per eziologia (Tabella 5). Non venivano registrati casi di re-intervento per disfunzione valvolare mitralica. Se confrontata con i dati di partenza, la significativa riduzione in termini di insufficienza mitralica ottenuta in acuto, si manteneva anche ad un anno di follow-up, a prescindere dalla presenza o meno di FA prima della procedura (Figura 5). Si registrava inoltre un significativo miglioramento della classe funzionale NYHA, nella popolazione nel suo insieme così come nei sottogruppi presi in esame (Figura 6), con l' 84.4% dei pazienti in classe NYHA I o II ad un anno dalla procedura. Per 34 (13.4%) pazienti è stato necessario ricorrere a re-ospedalizzazione per scompenso cardiaco entro un anno dall'impianto di MitraClip; non venivano evidenziate differenze significative tra le due coorti esaminate, ma emergeva come in tutti i casi di re-ospedalizzazione la patologia valvolare avesse un'eziologia funzionale (Tabella 5, Figura 7). La re-ospedalizzazione per scompenso cardiaco, peraltro, non risultava essere condizionata dalla tipologia di FA, parossistica/persistente vs. persistente di lunga durata/permanente ($p=0.66$).

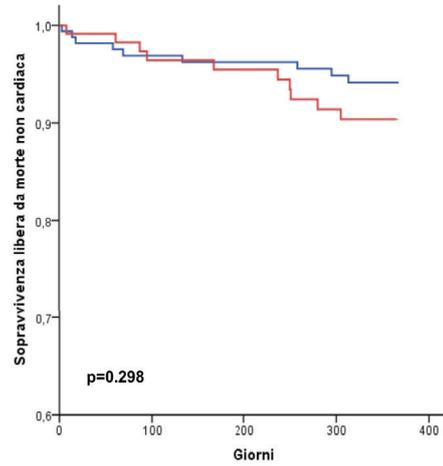
Cambiamenti significativi in termini di dimensioni e funzione ventricolare sinistra sono stati riportati a sei mesi ed ad un anno dalla procedura sia nella popolazione nel suo complesso che nelle due coorti prese in esame, con cambiamenti di simile entità tra i pazienti affetti da FA e quelli non affetti dall'aritmia (Tabelle 6-7). Non sono invece emerse significative differenze in termini di variazione di dimensioni dell'atrio sinistro (Tabelle 6-7).



A



B



C

Figura 4. Curve Kaplan-Meier ad un anno di follow-up. A) Sopravvivenza libera da morte. B) sopravvivenza libera da morte cardiaca. C) Sopravvivenza libera da morte non cardiaca. (in rosso i pazienti con FA, in blu i pazienti senza FA).

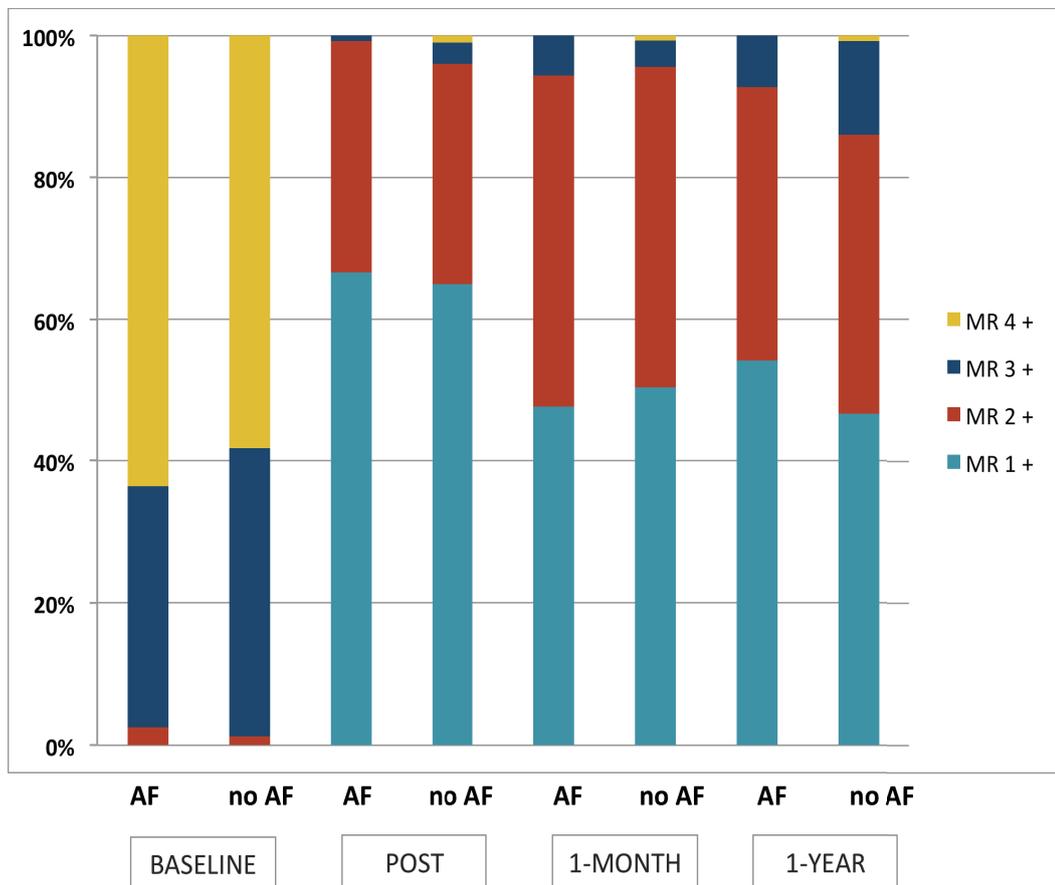


Figura 5. Insufficienza mitralica nel pre- e post-procedura, ad un mese ed ad un anno di follow-up: confronto delle due coorti esaminate (fibrillazione atriale vs. non fibrillazione atriale).

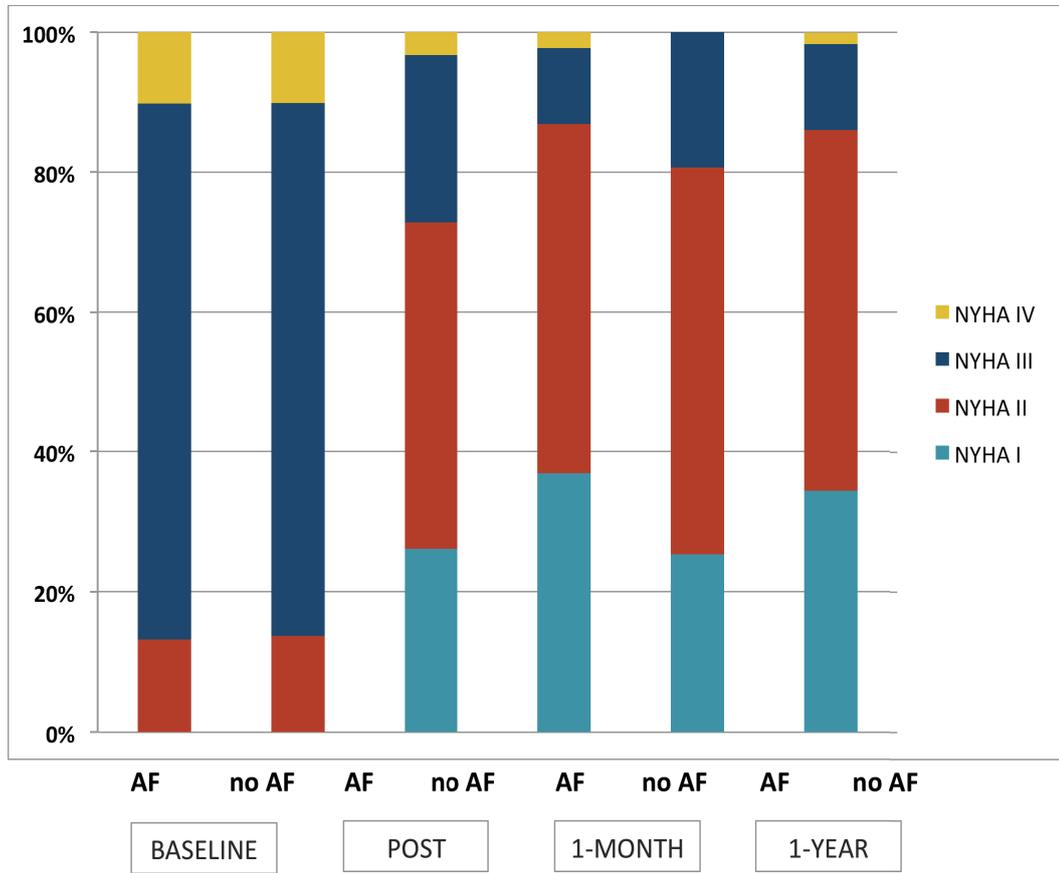


Figura 6. Classe funzionale NYHA nel pre- e post-procedura, ad un mese ed ad un anno di follow-up: confronto delle due coorti esaminate (fibrillazione atriale vs. non fibrillazione atriale).

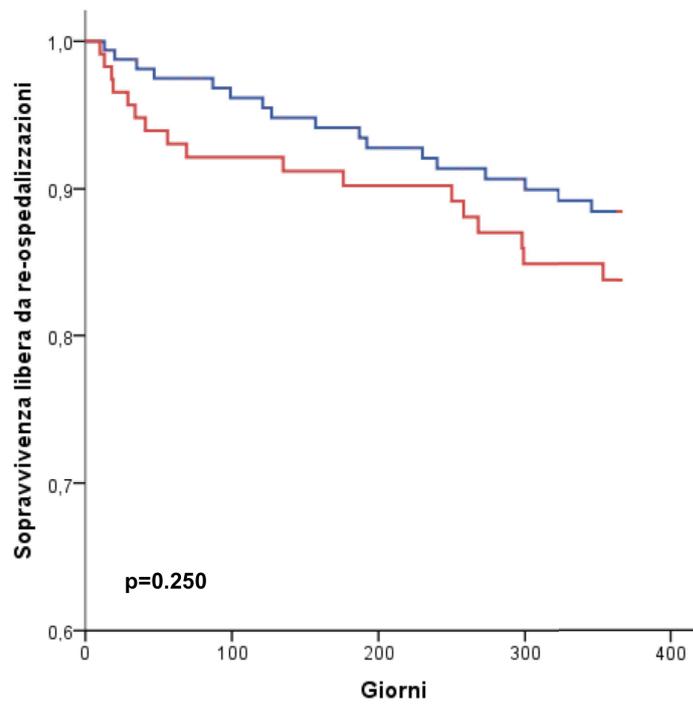


Figura 7. Curve Kaplan-Meier ad un anno di follow-up: sopravvivenza libera da re-ospedalizzazione per scompenso cardiaco (in rosso i pazienti con FA, in blu i pazienti senza FA).

DISCUSSIONE

La riparazione mitralica percutanea mediante sistema MitraClip è emersa negli ultimi anni come valida alternativa in pazienti ad elevato rischio chirurgico affetti da insufficienza mitralica di grado moderato-severo o severo [37]. Sebbene il trattamento risulti essere sicuro ed efficace nella riduzione del rigurgito mitralico e nel controllo della sintomatologia, non ben definito in questo contesto è l'impatto prognostico della FA, la più comune aritmia di rilevanza clinica [76, 78, 84-86].

La presente analisi, focalizzandosi specificamente sugli effetti della FA sulla riparazione mitralica percutanea mediante sistema MitraClip, ha messo in evidenza come la procedura sia fattibile, sicura ed efficace nella gran parte dei pazienti, con simili tempi di degenza ospedaliera, risultati clinici ad un anno di follow-up e tassi di re-ospedalizzazione, a prescindere dalla presenza dell'aritmia. E' stato inoltre riportato un significativo miglioramento in termini di capacità funzionale sia nei pazienti con FA che in quelli senza. Un processo di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro ha interessato tutta la popolazione nel suo insieme, con variazioni di simile entità nelle due coorti esaminate.

La FA, vera e propria epidemia emergente nel contesto della malattia cardiovascolare, si sviluppa comunemente in pazienti affetti da insufficienza mitralica, sostenendo il meccanismo fisiopatologico alla base della malattia valvolare e peggiorando la prognosi [1, 40]. L'aritmia, infatti, implicando la perdita della sistole atriale (sia elettrica che meccanica), compromette la funzione sistolica ventricolare ed incrementa la probabilità di rigurgito in atrio; la contrazione atriale irregolare, inoltre, contribuisce anche alla dilatazione dell'anulus ed al movimento asimmetrico dei lembi [87]. Dato l'impatto prognostico negativo, lo sviluppo di FA in pazienti con insufficienza mitralica di grado severo può essere considerato un vero e proprio

indicatore di peggioramento della malattia stessa, contribuendo ad influenzarne il timing di correzione, riparativa o sostitutiva [37].

Dai diversi studi condotti su coorti chirurgiche sottoposte a riparazione o sostituzione della valvola mitrale emerge come i pazienti affetti da FA siano più anziani, con un maggior numero di comorbidità e malattia valvolare ad uno stadio più avanzato [63, 69-70]. Piuttosto discordanti sono invece i dati relativi all'impatto prognostico dell'aritmia sul trattamento chirurgico dell'insufficienza mitralica: alcuni studi, infatti, mettono in evidenza come i pazienti affetti da FA abbiano una prognosi peggiore rispetto a quelli non affetti dall'aritmia, altri studi mostrano invece come non ci sia differenza tra le due coorti [64-66, 69-72].

I pochissimi dati a disposizione in merito all'effetto prognostico della FA sulla riparazione mitralica percutanea mediante sistema MitraClip emergono essenzialmente da una sottoanalisi dello studio randomizzato EVEREST II [77]. Dei 264 pazienti inclusi nell'analisi, in gran parte affetti da malattia valvolare ad eziologia degenerativa, solo 72 (27%) presentavano FA prima della procedura. Nonostante fosse associata ad un maggior numero di comorbidità e ad una malattia valvolare più avanzata, l'aritmia non influenzava in modo significativo il successo procedurale acuto, la sicurezza e l'efficacia ad un anno di follow-up del trattamento di riparazione mitralica mediante sistema MitraClip [77]. Emergeva inoltre una rilevante riduzione dei volumi delle camere cardiache di sinistra, sebbene questa fosse più marcata nei pazienti non affetti da FA [77].

Alquanto differente era la popolazione presa in esame nel nostro studio, tratta direttamente dal mondo reale; dei 289 pazienti inclusi nell'analisi, 237 (82.0%) presentavano un'insufficienza mitralica ad eziologia funzionale e 121 (41.8%) erano affetti da FA già prima della procedura. Un'ampia presenza di pazienti affetti da FA

veniva riportata anche in alcuni dei maggiori registri esistenti sul trattamento di riparazione mitralica percutanea mediante sistema Mitraclip: 356 pazienti (67.7%) nello studio ACCESS-EU (ACCESS-Europe A Two-Phase Observational Study of the MitraClip System in Europe), 217 (68.5%) nel braccio ad elevato rischio chirurgico dell'EVEREST II [84-85]. I pazienti affetti da FA, come riportato in precedenza, anche nella nostra analisi risultavano essere più spesso anziani ed a più elevato rischio chirurgico. Come descritto da Herrmann et al., il successo procedurale acuto, i tempi procedurali, il numero di clip impiantate e gli eventi avversi peri-procedurali risultavano essere simili tra pazienti affetti da FA e pazienti non affetti dall'aritmia; secondo lo studio citato, tuttavia, a differenza della nostra analisi, i tempi di degenza ospedaliera risultavano più prolungati in caso di FA. Venivano riportati una significativa riduzione del grado di insufficienza mitralica ed un significativo miglioramento dello stato funzionale e della qualità di vita, come messo in evidenza in altri studi non specificamente focalizzati sulla FA [84-86]. La riduzione in termini di insufficienza mitralica e classe funzionale NYHA, ottenuti dopo la procedura, veniva mantenuta quasi invariata ad un mese e ad un anno di follow-up, a prescindere dalla presenza di FA prima della procedura. Sebbene i dati riportati siano relativi ad un follow-up ben più breve rispetto a quello riportato nelle coorti chirurgiche, la presenza di FA non influenzava in modo significativo gli eventi avversi a medio termine quali morte, chirurgia per disfunzione della valvola mitrale, insufficienza di grado moderato-severo o severo e re-ospedalizzazione.

Un processo di rimodellamento inverso delle camere cardiache di sinistra dopo riparazione mitralica percutanea mediante MitraClip è stato descritto in diversi studi [88-91]. Anche dalla nostra analisi emerge una significativa riduzione delle dimensioni

del ventricolo sinistro, con miglioramento della funzione contrattile, a prescindere dalla presenza di FA.

LIMITI

Il nostro studio ha dei limiti legati al suo disegno osservazionale, sebbene i dati siano stati raccolti prospetticamente. La popolazione esaminata, relativamente numerosa, è stata valutata ad un follow-up limitato. Non sono presenti gruppi di controllo in parallelo, sottoposti a terapia medica o chirurgica. I dati ecocardiografici riportati, infine, non sono stati revisionati da un laboratorio indipendente, sebbene siano stati attribuiti sulla base del consenso di 2 o 3 operatori esperti.

CONCLUSIONI

I pazienti affetti da FA ed insufficienza mitralica, pur presentando un carico di malattia maggiore rispetto ai pazienti non affetti dall'aritmia, possono essere sottoposti a riparazione mitralica mediante sistema MitraClip con successo procedurale, sicurezza ed efficacia a medio termine del tutto paragonabili alla popolazione generale. Se il paziente è eleggibile ad impianto di MitraClip, questo dovrebbe essere considerato a prescindere dal ritmo cardiaco preesistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1360–1369.
2. 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; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016; pii: ehw210. [Epub ahead of print]
3. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013;44:3103–3108.
4. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001486.
5. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:e143–146.
6. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167:1807–1824.
7. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.

8. Nguyen TN, Hilmer SN, Cumming RG. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries. *Int J Cardiol* 2013;167:2412–2420.
9. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, Zhu J, Jansky P, Sigamani A, Morillo CA, Liu L, Damasceno A, Grinvalds A, Nakamya J, Reilly PA, Keltai K, Van Gelder IC, Yusufali AH, Watanabe E, Wallentin L, Connolly SJ, Yusuf S, RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: the RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2014;129:1568–1576.
10. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, Mc Anulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837-47.
11. 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 U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013;112:1142–1147.
12. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman 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: 2746–2751.
13. 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: 520–526.
14. 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: 2478–2486.
15. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213–220.
 16. 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, Vasani 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: 154–162.
 17. 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: 946–952.
 18. Andersson T, Magnuson 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 casecontrol study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1061–1067.
 19. 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, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235–2243.
 20. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
 21. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484.

22. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 2012; 7: 276–281.
23. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof 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: 3357–3364.
24. 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: 735–742.e2.
25. Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol* 2014;37: 277–284.
26. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90: 286–292.
27. 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;4:313–320.
28. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jönsson B, Fidan D, Maggioni AP, Lopez-Sendon J, Stepinska J, Cokkinos DV, Crijns HJ. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 403-11.

29. Blomstrom Lundqvist C, Lip GY, Kirchhof P. What are the costs of atrial fibrillation? *Europace*. 2011 May;13 Suppl 2:ii9-12.
30. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014; 114: 1453–1468.
31. Chao TF, Suenari K, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Tai CT, Tsao HM, Li CH, Ueng KC, Wu TJ, Chen SA. Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1615–1620.
32. Albertsen IE, Rasmussen LH, Lane DA, Overvad TF, Skjoth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. The impact of smoking on thromboembolism and mortality in patients with incident atrial fibrillation: insights from the Danish Diet, Cancer, and Health study. *Chest* 2014; 145: 559–566.
33. 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: 1093–1099.
34. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdottir E, Helgason A, Sigurjonsdottir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007;448:353–357.
35. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dorr M, Ozaki K, Smith AV, Muller-Nurasyid M, Walter S,

- Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kaab S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, Macfarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JI, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, Van Wagoner DR, Volker U, Volzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, Marz W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1200–1210.
36. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–2496.
37. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438–2488.
38. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation

- management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–2434.
39. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, Erdogan A, Goksel S. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 1996;77:96–98.
40. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, Frye RL, Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40: 84–92.
41. Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Left atrial remodelling in mitral regurgitation—methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1773–1781.
42. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1474–1481.
43. Ring L, Dutka DP, Wells FC, Fynn SP, Shapiro LM, Rana BS. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 500–508.
44. Corin W, Murakami T, Monrad E, Hess O, Krayenbuehl H. Left ventricular passive diastolic properties in chronic mitral regurgitation. *Circulation* 1991;83:797–807.
45. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87–92.

46. Braunwald E, Awe W. The syndrome of severe mitral regurgitation with normal left atrial pressure. *Circulation* 1963; 27: 29–35.
47. Hoit BD. Assessing atrial mechanical remodeling and its consequences. *Circulation* 2005; 112: 304-6.
48. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012; 125: 945-57.
49. Anne W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbuchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 655–666.
50. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 177–183.
51. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 606–615.
52. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clement K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J* 2013; 36: 795–805a.
53. Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 2091–2097.
54. Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allessie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 691–698.

55. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2014;114:1500–1515.
56. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:852–860.
57. Moretti M, Fabris E, Morosin M, Merlo M, Barbati G, Pinamonti B, Gatti G, Pappalardo A, Sinagra G. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1722–1728.
58. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *Europace* 2014; 16: 1720–1725.
59. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988; 19: 937–941.
60. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014; 35: 3328–3335.
61. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999; 83: 897-902.
62. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, Petty GW, Seward JB. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 467-75.

63. 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: 159-63.
64. Chua YL, Schaff HV, Orszulak TA, Morris JJ. Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation. Should the maze procedure be combined with mitral valvuloplasty? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 107: 408-15.
65. Obadia JF, el Farra M, Bastien OH, Lièvre M, Martelloni Y, Chassignolle JF. Outcome of atrial fibrillation after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 114: 179-85.
66. Jessurun ER, van Hemel NM, Kelder JC, Elbers S, de la Rivière AB, Defauw JJ, Ernst JM. Mitral valve surgery and atrial fibrillation: is atrial fibrillation surgery also needed? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 17: 530-7.
67. Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Frye RL. Mitral regurgitation: what cause the leakage is fundamental to the outcome of valve repair. *Circulation* 2003; 108: 253–256.
68. Dahlberg PS, Orszulak TA, Mullany CJ, Daly RC, Enriquez-Sarano M, Schaff HV. Late outcome of mitral valve surgery for patients with coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1539–1548.
69. 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: 1866-72.
70. Alexiou C, Doukas G, Oc M, Oc B, Swanevelder J, Samani NJ, Spyt TJ. The effect of preoperative atrial fibrillation on survival following mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31: 586-91.

71. Enriquez-Sarano M, Tajik JA, Schaff HV, Orzulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. *Circulation* 1994; 90: 830—7.
72. Bando K, Kasegawa H, Okada Y, Kobayashi J, Kada A, Shimokawa T, Nasu M, Nakatani S, Niwaya K, Tagusari O, Nakajima H, Hirata M, Yagihara T, Kitamura S. Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for nonischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129: 1032-40.
73. Bando K, Kobayashi J, Kosakai Y, Hirata M, Sasako Y, Nakatani S, Yagihara T, Kitamura S. Impact of Cox maze procedure on outcome in patients with atrial fibrillation and mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124: 575-83.
74. Kernis SJ, Nkomo VT, Messika-Zeitoun D, Gersh BJ, Sundt TM 3rd, Ballman KV, Scott CG, Schaff HV, Enriquez-Sarano M. Atrial fibrillation after surgical correction of mitral regurgitation in sinus rhythm: incidence, outcome, and determinants. *Circulation.* 2004; 110: 2320-5.
75. Magruder JT, Collica S, Belmustakov S, Crawford TC, Grimm JC, Cameron DE, Baumgartner WA, Mandal K. Predictors of Late-Onset Atrial Fibrillation Following Isolated Mitral Valve Repairs in Patients With Preserved Ejection Fraction. *J Card Surg.* 2016; 31: 486-92.
76. Feldman T, Foster E, Glower DG, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1395–406.
77. Herrmann HC, Gertz ZM, Silvestry FE, Wiegers SE, Woo YJ, Hermiller J, Segar D, Heimansohn D, Gray W, Homma S, Argenziano M, Wang A, Jollis J, Lampert MB, Alexander J, Mauri L, Foster E, Glower D, Feldman T. Effects of atrial fibrillation on

- treatment of mitral regurgitation in the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 1312-9.
78. Grasso C, Capodanno D, Scandura S, Cannata S, Immè S, Mangiafico S, Pistritto A, Ministeri M, Barbanti M, Caggegi A, Chiarandà M, Dipasqua F, Giaquinta S, Occhipinti M, Ussia G, Tamburino C. One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP registry). *Am J Cardiol* 2013;111: 1482-1487.
79. Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S, Colombo A, Giacomini A, Michev I, Mangiafico S, Cammalleri V, Barbanti M, Alfieri O. Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. *Eur Heart J* 2010; 31: 1382-1389.
80. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 777-802.
81. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14: 611-644.
82. Foster E, Wasserman HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L, Stewart WJ, Whitlow P, Block P, Martin R, Merlino J, Herrmann HC, Wieggers SE, Silvestry FE, Hamilton A, Zunamon A, Kraybill K, Gerber IL, Weeks SG, Zhang Y, Feldman

- T. Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1577-83.
83. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28: 1-39.
84. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM, Feldman T. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 172-81.
85. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, Ussia GP, Sievert H, Richardt G, Widder JD, Moccetti T, Schillinger W. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 1052-61.
86. Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Lüscher TF, Moat N, Price S, Dall'Ara G, Winter R, Corti R, Grasso C, Snow TM, Jeger R, Blankenberg S, Settergren M, Tiroch K, Balzer J, Petronio AS, Büttner HJ, Ectori F, Sievert H, Fiorino MG, Claeys M, Ussia GP, Baumgartner H, Scandura S, Alamgir F, Keshavarzi F, Colombo A, Maisano F, Ebelt H, Aruta P, Lubos E, Plicht B, Schueler R, Pighi M, Di Mario C; Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry Investigators of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and

- 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 875-84.
87. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 1474-81.
88. Foster E, Kwan D, Feldman T, Weissman NJ, Grayburn PA, Schwartz A, Rogers JH, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Hermiller J, Whitlow PL, Herrmann HC, Lim DS, Glower DD; EVEREST Investigators. Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6: 522-30.
89. Scandura S, Ussia GP, Capranzano P, Caggegi A, Sarkar K, Cammalleri V, Mangiafico S, Chiarandà M, Immè S, Di Pasqua F, Pistritto AM, Millan G, Tamburino C. Left cardiac chambers reverse remodeling after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25: 1099-105.
90. Grayburn PA, Foster E, Sangli C, Weissman NJ, Massaro J, Glower DG, Feldman T, Mauri L. Relationship between the magnitude of reduction in mitral regurgitation severity and left ventricular and left atrial reverse remodeling after MitraClip therapy. *Circulation.* 2013; 128: 1667-74.
91. Rudolph V, Knap M, Franzen O, Schlüter M, de Vries T, Conradi L, Schirmer J, Treede H, Wegscheider K, Costard-Jäckle A, Meinertz T, Reichenspurner H, Baldus S. Echocardiographic and clinical outcomes of MitraClip therapy in patients not amenable to surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58: 2190-5.