

Kardiológia v roku 2017

Arytmie a elektroimpulzogenerátory

Cecilia Linde¹ a Jan Steffel^{2*}

¹Heart and Vascular Theme, Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; and ²Division of Electrophysiology and Pacing, University Heart Center Zürich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich, Switzerland

Predslov

Tento tradičný prehľad sumarizuje výber celosvetovo dôležitých a klinicky relevantných inovácií v oblasti srdcových arytmii publikovaných a prezentovaných v roku 2017. Ide o významné zistenia z oblastí katérovej ablácie fibrilácie predsiení a komorových tachykardií, vývoja antikoagulačnej liečby, ako aj najnovšie pokroky v stratifikácii rizika a prevencii náhlej kardiálnej smrti (NKS). Tieto poznatky hodnotíme predovšetkým z pohľadu praktického kardiológa.

Úvod

V roku 2017 boli prezentované a publikované mnohé štúdie v oblasti srdcových arytmii. Pre tento manuskript autori vybrali skupinu príspevkov s potenciálne významným dopadom pre klinickú prax čitateľov.

Srdcové arytmie a katérová ablácia

Veľká strata

Začiatkom januára 2017 zomrel jeden z najvýznamnejších priekopníkov srdcovej elektrofyziológie prof. Mark E. Josephson vo veku 72 rokov (1). Dr. Josephson významne ovplyvnil nielen odbor elektrofyziológie inovátorskou prácou v oblasti rôznych diagnostických a terapeutických intervencií, ale aj

svojím vplyvom na nespočetné množstvo lekárov celého sveta, a to prostredníctvom jeho vynikajúcich edukačných aktivít a individuálneho mentorovania. V jednom z jeho posledných článkov publikovaných v tlači v apríli 2017 sa vracia ku koreňom elektrofyziológie. Ide o prvé randomizované porovnanie farmakoterapie verzus katérovej ablácie pre atrioventrikulárnu nodálnu reentry tachykardiu (AVNRT). Nebolo prekvapením, že ablácia AVNRT (jednej z najčastejších katérových ablácií vôbec) sa ukázala ďaleko účinnejšia ako antiarytmická liečba (2). Je to jeden z mnohých významných článkov v nespočetnom zozname prelomových manuskriptov, ktorými zanechal Mark trvalú stopu v kardiológii. Bude nám chýbať.

V súčasnej každodennej klinickej praxi je ablácia supraventrikulárnych tachykardií (SVT) bezpečná a účinná, ako sa ukázalo aj v prospektívnom nemeckom registri ablačnej kvality (3). Úspešnosť ablácie AVNRT dosiahla 98,9 %, takže túto liečbu treba dnes bezpochyby považovať za štandardnú terapiu.

Diagnóza a implikácie fibrilácie predsiení – viac ako sme očakávali

Ako definujeme fibriláciu predsiení (FP)? Ako dlho musí trvať rýchla atriálna arytmia a akým typom prístroja ju musíme detegovať, aby sme mohli epizódu nazvať fibriláciou predsiení? Je zarážajúce, ako veľmi nám chýbajú dôkazy pre odpovede na tieto elementárne otázky. Moderné implantovateľné prístroje ako kardiostimulátory, implantovateľné

Manuskript odoslaný 25. septembra 2017; revízia 15. novembra 2017; rozhodnutie editora 8. decembra 2017; prijatý 11. decembra 2017; online publikovaný 2. januára 2018

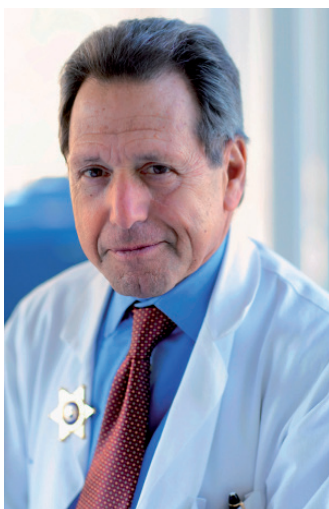
Publikované v mene Európskej kardiologickej spoločnosti. Všetky práva vyhradené. © Autori 2018. Publikované sú súhlasom Oxford University Press (journals.permissions@oup.com.)

* Korešpondujúci autor: Tel: +41 44 255 15 15, Fax: +41 44 255 59 76, Email: j.steffel@gmx.ch

Názory vyjadrené v tomto článku nie sú nevyhnutne názory editorov časopisu European Heart Journal alebo Európskej kardiologickej spoločnosti.

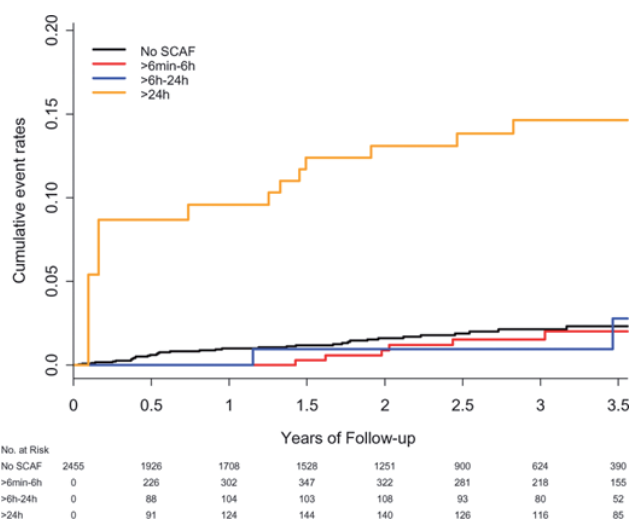
Originál článku: Cecilia Linde and Jan Steffel. The year in cardiology 2017: arrhythmias and cardiac devices. European Heart Journal 2018;39:434–441

Za správnosť prekladu zodpovedá Robert Hatala.



Obrázok 1 Mark E. Josephson (1943 – 2017) (1)

kardiovertery-defibrilátory (ICD) a srdcové resynchronizačné stimulátory (CRT a CRT-D) sú schopné detegovať a uložiť do pamäte rýchle atriálne arytmie trvajúce od niekoľko sekúnd až po dni a týždne. Ale od akého trvania ich môžeme nazvať fibriláciou predsiení a – ešte dôležitejšie – pri akom trvaní sa zvyšuje riziko cievnej mozgovej príhody (CMP)? Údaje z nedávno publikovanej štúdie ASSERT prispeli k objasneniu tohto problému: štúdia zistila, že s vyšším rizikom CMP sa spájajú len epizódy trvajúce viac ako 24 hodín (**obrázok 2**) (4). Štúdia REVEAL-AF (predstavená v rámci kongresu HRS 2017) skúmala prevalenciu FP u 385 pacientov skríňovaných pomocou implantovateľných slučkových rekordérov počas 22,5 mesiaca. Výskyt FP bol po 30 dňoch 6,2 % s nárastom na 33,6 % po 24 mesiacoch. Tieto zistenia sú porovnateľné s údajmi zo štúdie CRYSTAL-AF u pacientov po prekonaní kryptogénnej CMP (5). Z toho však vyplýva, že ak pacienti s prekonanou CMP i pacienti bez CMP majú podobný výskyt takýchto krátkych arytmiických epizód, aký je vlastne význam krátkotrvajúcich „FP“ pre predikciu CMP a pre potrebu antikoagulačnej liečby? Čo teda robiť s pacientmi s kratšie trvajúcimi „FP“? V súčasnosti je asi najlepšou odpoveďou odporúčanie zaradiť takýchto pacientov do prebiehajúcich klinických štúdií, ktoré skúmajú presne túto otázku – sú to štúdie ARTESIA a NOAH (6, 7). Tieto štúdie sa zameriavajú na krátkotrvajúcu subklinickú FP (SCAF = subclinical atrial fibrillation) zistenú pomocou implantovateľných prístrojov. Sledujú, či orálne antikoagulanciá typu non-antagonistov vitamínu K (NOAK) (apixaban v RKŠ ARTESIA a edoxaban v NOAH) budú superiórne v redukcii výskytu CMP a tromboembolickeho rizika v porovnaní s kontrolnou liečbou. Pokiaľ nebudú dostupné výsledky týchto RKŠ, nemá eventúlna iniciácia antikoagulačnej liečby u týchto pacientov solídny vedecký základ.



Obrázok 2 „Koľko“ FP predstavuje kritické trvanie? Výsledky ASSERT štúdie ukazujú, že na zvýšenie rizika CMP u pacientov s implantovanými impulzogenerátormi je potrebné minimálne trvanie FP > 24 hodín, no nie menej (4)
SCAF – subklinická FP

Popri trvaní FP má význam pre identifikáciu pacientov so zvýšeným rizikom príhody a tým aj kandidátov antikoagulácie celkové riziko stanovené pomocou CHA₂DS₂VASc skóre (8) spolu s niektorými biomarkermi (9, 10). Tu sú tiež potrebné RKŠ na zodpovedanie otázok na potrebnej dôkazovej úrovni.

Ako zostať v sínusovom rytme – je kľúčom molekulárne cielená terapia (tzv. „upstream“)?

Modifikácia životosprávy sa stáva základom liečby fibrilácie predsiení (FP). Otvorené štúdie z Austrálie – LEGACY a CARDIO-FIT ukázali, že dôsledné cvičenie a redukcia hmotnosti pridaná k manažmentu rizikových faktorov znížila rekurenciu FP u pacientov s nadhmotnosťou (BMI > 27 kg/m²) a paroxysmálnou alebo perzistujúcou FP liečených farmakologicky alebo po katérovej ablácii.

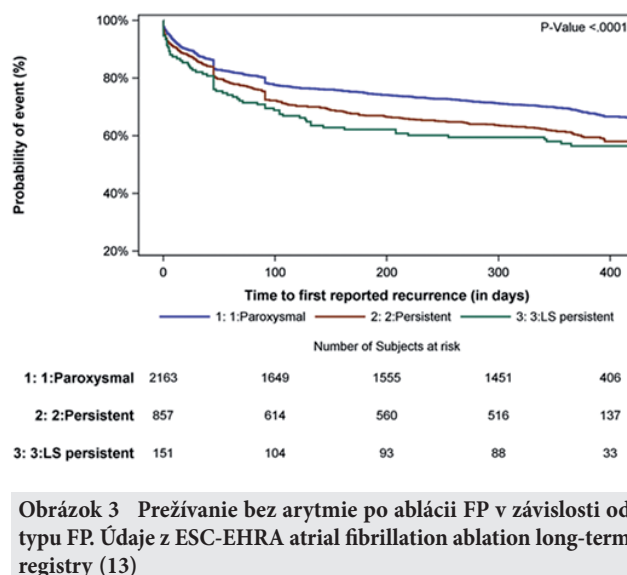
Štúdia RACE 3 (na ESC kongrese 2017 prezentovala prof. van Gelderová) posunula túto koncepciu ešte ďalej, zamerala sa na pacientov so symptomatickou včasnou perzistujúcou FP a s diagnózou srdcového zlyhania trvajúceho menej ako tri mesiace. Hlavná hypotéza predpokladala, že včasná a intenzívna „upstream“ terapia (= terapia zameraná na ciele nezávislé od iónových kanálov, pozn. prekl.) môže v porovnaní s konvenčnou liečbou predchádzať alebo oddialiť remodeláciu predsiení, a tým predchádzať rekurencii FP. Exklúzne kritériá zahŕňali pacientov už liečených MRA (antagonisti mineraloreceptorov), ako aj chorých s rozmerom LP > 50 mm, štádiom NYHA IV a LVEF < 25 %. V rokoch 2009 – 2015

bolo 119 pacientov randomizovaných do ramena „upstream“ a 126 pacientov do konvenčného ramena. Upstream terapia zahŕňala ACEI, MRA, statíny, rehabilitačný program a intenzívne stravovacie poradenstvo, udržiavanie výkonnosti a adherencii k liečbe. Kontrolné rameno konvenčnej liečby pozostávalo z antiarytmík bez kardiorehabilitácie a poradenstva. Po troch týždňoch liečby pacienti v oboch ramenách podstúpili kardioverziu. V ramene Upstream bolo po jednom roku v sínusovom rytme 75 % pacientov, no v konvenčnom ramene len 63 % ($p = 0,02$). Benefit upstream liečby bol prítomný vo všetkých podskupinách. Signifikantný pokles krvného tlaku, NTproBNP a LDL boli tiež dokázané len v tomto ramene. Samozrejme, pri celkovej dĺžke sledovania len jeden rok nie je prekvapujúce, že údaje o kardiovaskulárnej morbidite a mortalite nedosiahli v porovnávaných súboroch štatistickú významnosť (16 vs. 17 %).

Ablácia fibrilácie predsiení – prekvapujúca stratégia

Prevalencia FP narastá s vekom a mnoho pacientov je ťažko symptomatických. Ako bolo znova potvrdené, farmakologická liečba je problematická s možnými nežiaducimi účinkami liekov, ktoré sa pôvodne bežne používali pri FP, ako napríklad digoxín. Jeho škodlivý dopad dokazuje subanalýza klinickej štúdie ARISTOTLE (Lopes et al., kongres ACC 2017). Ablácia FP sa dlho vyzdvihuje ako riešenie tohto problému. Podľa ESC EHRA odporúčani indikáciou pre abláciu FP je zlepšenie kvality života (8). Európsky register ablácií FP zistil zlepšenie EHRA skóre symptómov po úspešnej ablácii FP dokonca aj pri dlhotrvajúcej perzistujúcej FP (**obrázok 3**) (13).

V prelomovej štúdii MANTRA-PAF (14) boli pacienti randomizovaní na antiarytmickú farmakoterapiu vs. rádiový katérovú abláciu (RFKA) v rámci prvej terapeutickej intervencie pri FP. Predšpecifikovaný dlhodobý výsledok ukázal po piatich rokoch nižší výskyt a nižšiu celkovú záťaž akejkoľvek FP, ako aj symptomatickej FP u pacientov po RFKA v porovnaní s antiarytmikami (15). Použitím sedem-dňového Holterovského monitorovania sa zistilo, že 86 % pacientov po RFKA nemalo FP. Zvýšilo sa aj skóre kvality života u pacientov po RFKA. Tento trend bol prítomný už po dvoch rokoch a pretrvával aj ďalšie roky. Netreba však prehliadať, že aj v kontrolnom ramene s farmakoterapiou bola veľká časť pacientov na konci sledovania v sínusovom rytme za predpokladu včasného podania farmakoterapie. Tieto výsledky relativizujú význam veľmi včasnej RFKA a zdôrazňujú veľký význam úpravy životosprávy a liečby rizikových faktorov. Kvalita života, podobne ako tvrdé „morbi-mortalitné“ cieľové kritériá neboli nikdy analyzované v randomizovaných klinických štúdiách (16). To sa zmenilo, keď na Kongrese ESC 2017 boli prezentované dlhoočakávané štúdie CAPTAF (Blomstrom et al.) a štúdia CASTLE-AF (Marrouche et al.).



Obrázok 3 Prežívanie bez arytmií po ablácii FP v závislosti od typu FP. Údaje z ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry (13)

V štúdii CAPTAF sa skúmala celková kvalita života hodnotená dotazníkom SF 36 po 12 mesiacoch u 79 pacientov randomizovaných na RF abláciu a 76 na liečbu antiarytmikami. Všetci pacienti mali implantovateľné (slučkové) záznamníky, ktoré umožňovali porovnanie výskytu FP pred a po zahájení štúdie. Výsledky ukazujú zlepšenie kvality života u obidvoch skupín, ale so signifikantne významnejším zlepšením v skupine po ablácii. Konkrétne, pocit celkového zdravia – parameter dotazníka SF 36, na ktoré bola štúdia dimenzovaná – sa zlepšil o 10,5 jednotiek alebo 15 % v skupine po ablácii. EHRA skóre (ktoré je v rozsahu medzi I a IV) sa zlepšilo o priemerne 0,5 ($p < 0,01$). Závažné nežiaduce účinky boli hlásené u 11 % v ramene po ablácii a u 23 % v kontrolnom ramene, vrátane potreby implantácie kardiostimulátora. Hoci nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel v celkovom výskyte FP, u pacientov po ablácii bola miera výskytu FP len polovičná v porovnaní so skupinou bez ablácie. Môžeme sa opodstatnene domnievať, že superiórne zlepšenie kvality života u pacientov po ablácii súvisí najmä s absenciou užívania AA liekov, ale pozitívny vplyv môže mať tiež redukcia výskytu FP. Napriek tomu stále pretrváva diskrepancia medzi udržiavaním sínusového rytmu a symptomatickou úľavou. Okrem toho výsledky ukazujú, že indikácia na OAK pretrváva dlhšie ako jeden rok tiež u pacientov po ablácii.

Fibrilácia predsiení často sprevádza srdcové zlyhávanie (SZ) so stúpajúcim výskytom pri rastúcej závažnosti SZ. Mnohí kardiológovia sa mohli zdráhať odoslať takýchto pacientov na abláciu AF z obavy z nižšej úspešnosti a klinického prínosu. Takáto klinická prax sa však môže zmeniť na základe výsledkov štúdie CASTLE-AF. V tejto štúdii bolo celkovo 363 pacientov randomizovaných alebo na abláciu F, alebo na konvenčnú starostlivosť. Aby boli pacienti zaradení

do štúdie, museli mať perzistujúcu alebo paroxyzmálnu FP a LVEF ≤ 35 %. Všetci pacienti mali implantované prístroje pre resynchronizačnú liečbu (CRT), implantovateľné kardiovertery-defibrilátory (ICD) alebo CRT defibrilátory (CRT-D), ktoré umožňovali kontinuálne monitorovanie výskytu FP. Z 3 013 pacientov, ktorí podstúpili skrining bolo do štúdie zaradených 397 a o päť týždňov neskôr randomizovaných: 179 do skupiny s abláciou pre FP a 184 do skupiny s konvenčnou liečbou FP. Primárne zložené cieľové kritérium, t. j. zhoršenie srdcového zlyhávania alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny bol redukované o 38 % v skupine po ablácii oproti konvenčnej terapii (HR 0,62, 95 % CI 0,43 – 0,87; $P=0,007$). To bolo dosiahnuté redukciami v oboch komponentoch kombinovaného cieľového kritéria, t. j. zhoršenie srdcového zlyhávania [HR 0,56 (95 % CI 0,37 – 0,83); $P=0,004$], ktoré nastalo okamžite a celková mortalita [HR 0,53 (95 % CI 0,32 – 0,86); $P=0,011$], ktorá bola zrejma po niekoľkých rokoch. Hospitalizácie pre kardiovaskulárne príčiny (HR 0,72, 95 % CI 0,52 – 0,99; $P=0,041$) a kardiovaskulárna mortalita (HR 0,49, 95 % CI 0,29 – 0,84; $P=0,009$) boli takisto signifikantne znížené v ramene po ablácii v porovnaní s konvenčnou terapiou. Súčasne sa ejekčná frakcia zvýšila o 7 % po 12 mesiacoch v skupine po ablácii v porovnaní so skupinou na konvenčnej terapii, čo poukazuje na možný mechanizmus, ktorým sa tieto imponujúce výsledky dosiahli. Počas päťročného trvania tejto klinickej štúdie bol výskyt FP u pacientov po ablácii dvakrát menší ako u pacientov bez ablácie. Ako sa očakávalo, RF ablácia pre FP nebola bez komplikácií, s 3,9 % výskytom CMP/transitórneho ischemického ataku (TIA), 1,7 % výskytom závažného akútneho krvácania a 1,7 % výskytom perikardiálneho výpotku. V konvenčnom ramene bol hlásený 6,9 % výskyt CMP/TIA. Zmenia tieto výsledky náš spôsob nazerania na abláciu pre FP u pacientov so srdcovým zlyháváním? Zmenia spôsob, ako liečime týchto pacientov? Je vždy obťažné navodiť zmenu v každodennej klinickej praxi z pomerne (!) malej klinickej štúdie, akou je CASTLE-AF, s jej špecifickými inklúznymi a exklúznymi kritériami, ako aj závislosti od malého počtu príhod a následnom riziku chyby I. typu. V každom prípade klinická štúdia CASTLE-AF predstavuje míľnik v tom, že skutočne uvádza prvý dôkaz, že ablácia pre FP nemusí byť len symptomatickým zákrokom, ale môže významne ovplyvniť klinické výsledky u našich pacientov – a vo výsledku môže v skutočnosti „hrať“ v patofyziológii chorobného procesu skôr kausálnu úlohu než len „vedľajšiu nepríjemnosť“. Dúfajme, že prebiehajúce RKŠ s podobným zameraním, ako sú štúdie CABANA a RAFT-AF, ako aj EAST-AFNET 4 štúdia (17) pridajú ďalšie dôkazy.

Na druhej strane sa zdá, že otázka, ako najlepšie používať antikoagulačnú liečbu u pacientov pred, počas a po ablácii je zodpovedaná. Podobne ako pri antagonistoch vitamínu K (VKA), neprerušovaná antikoagulačná liečba sa ukázala byť bezpečná a účinná tiež pri NOAK. Po tom, čo prvá

randomizovaná klinická štúdia s rivaroxabanom v tejto indikácii nepreukázala žiadne rozdiely vo výskyte príhod (VENTURE-AF) (18), väčšia štúdia RE-CIRCUIT potvrdila tieto výsledky u 635 pacientov, ktorí podstúpili abláciu FP a boli randomizovaní alebo na neprerušovanú liečbu dabigatranom, alebo warfarínom. Závažné krvácavé príhody po ablácii, hoci celkovo zriedkavé, sa vyskytli dokonca signifikantne ešte menej pri dabigatrane v porovnaní s warfarínom (1,6 % vs. 6,9 %; $P<0,001$) bez rozdielu vo výskyte ischemických príhod. A napokon, takisto apixabanom sa dosahovali dobré výsledky v štúdiu AEIOU, v ktorej bolo 300 pacientov randomizovaných alebo na neprerušovanú liečbu apixabanom, alebo na nepodanie rannej dávky pred katérovou abláciou (prezentované na HRS 2017). Pri porovnaní s retrospektívnou kohortou na neprerušenej liečbe warfarínom bol výskyt závažných krvácajúcich príhod v oboch skupinách podobný a celkovo sa vyskytli u < 2 % v oboch ramenách. Prebiehajúca klinická štúdia AXAFA-AFNET 5 porovnáva apixaban s neprerušovanou liečbou VKA a výsledky budú prezentované začiatkom roka 2018. (19). Nedávna subanalýza štúdie ENGAGE AF-TIMI 48 preukázala pre edoxaban podobné riziko ischemických a krvácajúcich príhod pri 193 zákrokoch katérovej ablácie, hoci len malá časť pacientov bola ponechaná na liečbu počas výkonu (20). Prebieha špecializovaná štúdia ELIMINATE-AF skúmajúca účinnosť a bezpečnosť neprerušovanej liečby edoxabanom v perioperačnom období ablácie. Súhrne sa javí, že dosť jasným spôsobom sa formuje posolstvo, že ani prerušenie liečby (vynechanie viac než rannej dávky) ani preklenovacia (bridging) liečba sa nezdajú byť potrebné a že neprerušovaná antikoagulačná liečba je stratégiou voľby v perioperačnom období pri ablácii FP tiež pre NOAK.

V súčasnosti nie je jasné, ako dlho pred bežnými chirurgickými zákrokmi by mala byť prerušená liečba NOAK. Nedávne údaje z francúzskeho multicentrického registra ukazujú, že trojdňové prerušenie liečby predpovedalo plazmatické koncentrácie NOAK < 30 ng/ml s 91 % špecificitou (21). Plazmatické hladiny sú však zástupnými cieľovými kritériami a tieto údaje neposkytujú dôkaz, že pre všetky procedúry je skutočne potrebné prerušiť podávanie NOAK počas 72 hodín (22). Obdobne ako perioperačný manažment v ére VKA, premostenie s LMWH sa robilo roky, až sa napokon nazhromaždili dôkazy, že táto prax nielenže nedokáže pacientov ochrániť pred tromboembolickými príhodami, ale v skutočnosti vedie v porovnaní s neprerušovaným warfarínom k zvýšenej náchylnosti ku krvácaniu (23, 24). Nedávne dôkazy zo štúdie BRUISE-CONTROL 2 (Birnie et al., prezentované na AHA 2017) majú podobné smerovanie: u 662 pacientov s $\text{CHA}_2\text{-DS}_2\text{-VASc}$ skóre ≥ 2 , randomizovaných alebo na pokračovanie liečby NOAK (posledné použitie večer pred výkonom), alebo na prerušenie liečby najmenej na dva dni, krvácanie, ako aj ostatné cieľové kritériá (vrátane úmrtnosti a mozgových príhod) boli zriedkavé a vyskytli sa v rovnakom rozsahu v oboch skupinách. Kým ďalšie prebiehajúce štúdie

posudzujú podobnú otázku v iných chirurgických situáciách (napríklad štúdia PAUSE, NCT0228798), tieto údaje po prvýkrát ukazujú, že pokračovanie liečby s NOAK (alebo aspoň minimalizácia trvania ich prerušenia) môže pri niektorých intervenciách predstavovať bezpečný postup.

Prevenia mozgovej príhody pri fibrilácii predsieni

Odporúčania ESC z roku 2016 jednoznačne stanovili, že antikoagulačná liečba s NOAK je u pacientov s nevalvulárnou FP preferovanou liečbou pre prevenciu cievnej mozgovej príhody (8).

Môže skvalitnenie liečby warfarínom pomocou dávkovania na základe genotypu zvrátiť stanovisko v prospech NOAK ako optimálnej liečby? (25, 26).

Doterajšie údaje sú protichodné. Mnohé zhromaždené dôkazy poukazujú na to, že aj pacienti s dobre kontrolovanými INR nemajú nulové riziko príhod. Naopak, súčasná subanalýza zo štúdie ARISTOTLE uviedla, že veľká väčšina intrakraniálnych krvácaní (78,5 %) sa vyskytla pri terapeutickom INR (< 3,0) (27).

NOAK zostávajú teda štandardom pre zistené konzistentné výsledky zo štyroch prelomových randomizovaných klinických štúdií s apixabanom, dabigatranom, edoxabanom a rivaroxabanom s celkovo > 70 000 pacientmi.

Medzi štyrmi molekulami NOAK však existujú určité rozdiely, ktorým postupne lepšie rozumieme. Starostlivé analýzy existujúcich randomizovaných klinických štúdií, ako aj nové štúdie viac objasniť tieto rozdiely a pomohli zlepšiť individualizáciu liečby pomocou NOAK.

Pretrvávajúcim problémom ostáva nevhodné používanie „znížených“ dávok NOAK.

Údaje z analýz zdravotných poisťovní uvádzajú dokonca ≥ 40 % používanie zníženej dávky (najmä pri apixabane), čo je v príkrom rozpore so 4,7 % pacientov, u ktorých bolo v štúdií ARISTOTLE potrebné použiť zníženú dávku 2 x 2,5 mg apixabanu (28).

Dôležité je, že u pacientov nespĺňajúcich príslušné kritériá pre zníženie dávky môže neprimerane nízka dávka apixabanu alebo rivaroxabanu viesť k nepredvídateľným výsledkom. Keďže tieto dávky neboli testované v randomizovanej kontrolovanej štúdií, nemožno ich odporúčať. Na rozdiel od toho bol režim „nižšej dávky“ špecificky študovaný v štúdií RE-LY, ako aj v štúdií ENGAGE AF-TIMI 48 s dabigatranom 110 mg a edoxabanom 30 mg (29, 30).

Hodnotenie podielu pacientov užívajúcich zníženú dávku NOAK v dennej klinickej praxi je jednou z dôležitých informácií, ktoré poskytujú poisťovacie databázy. Tieto výsledky nám skutočne pripomínajú potrebu zvýšeného úsilia vo vzdelávaní a upozorňovaní lekárov a pacientov, že pozitívne výsledky RKŠ sa dajú reprodukovat iba pri dodržaní rovnakého dávkovania ako v týchto štúdiách. Na rozdiel od RKŠ treba

výsledky získané z databáz zdravotných poisťovní v rámci tzv. „Real World Data“ (údajov z reálnej praxe) posudzovať veľmi opatrne. Nezávisle od použitých štatistických metód pre adjustáciu, reziduálny priestor pre chybné neobjektívne hodnotenie je veľmi významný. V dôsledku toho nie je možné vyvodzovať akékoľvek závery o kauzalite sledovaných javov, osobitne, ak ide o otázky, ktoré neboli nikdy cielene hodnotené v RKŠ (31).

To isté platí aj pre ostatné spôsoby prevencie mozgovej príhody pri FP, predovšetkým pre perkutánne a chirurgické uzatváranie uška ľavej predsieni. V roku 2017 sa objavilo niekoľko údajov z registrov. Jednoročné výsledky registra EWOLUTION preukázali nízky výskyt mozgovej príhody u viac ako 1000 pacientov podstupujúcich implantáciu oklúzneho zariadenia Watchman (Boersma et al., prezentované na Europace 2017). Na tom istom kongrese prezentované údaje z francúzskeho registra však poukázali na vysokú prevalenciu (6,1 %) výskytu trombov pri implantovaných oklúderoch u 377 pacientov s rôznym implantovanými uzáverovými systémami (Fauchier et al., prezentované na Europace 2017). Miesto oklúderov uška LP v prevencii TE pri FP preto stále nie je definitívne stanovené, hoci od uverejnenia štúdie PROTECT-AF uplynulo už viac ako osem rokov. Vzhľadom na dostupné dôkazy preto súčasné odporúčania ESC z roku 2016 veľmi adekvátne prideliť pre oklúziu uška LP v prevencii mozgovej príhody pri FP triedu IIb (8). Ďalšie registre pravdepodobne nezmenia tieto odporúčania – bude to možné len na základe nových výsledkov dobre navrhnutých RKŠ. V súčasnosti prebiehajú viaceré štúdie (CLOSURE-AF, ASAPTOO) u vysoko rizikových pacientov. Naliehavo sú však potrebné štúdie porovnávajúce oklúziu uška LP s aktuálne (!) štandardnou terapiou, t. j. NOAK. Podobne ani stratégia kombinovania oklúzie uška LP s nízkou úrovňou antikoagulácie NOAK nebola nikdy riadne preskúmaná, ale má potenciál vytvoriť „zlatú strednú cestu“ medzi zdanlivo „protichodnými“, ale v skutočnosti komplementárnymi koncepciami antikoagulácie a oklúzie uška LP. Medicínsky a farmaceutický priemysel však doposiaľ neprejavil záujem takúto potrebnú štúdiu podporiť.

Ablácia pri komorovej tachykardii

Ablácia komorovej tachykardie (KT) bola doteraz doménou predovšetkým pre idiopatické KT (najmä výtokového traktu, fascikulárnej KT) a tachykardie so známymi štruktúrnymi abnormalitami (ischemická KT, post-myokarditická atď.).

V roku 2017 Pappone et al. (32) prezentovali najväčšiu sériu pacientov s Brugadaovým syndrómom, ktorí úspešne podstúpili abláciu epikardiálneho arytmogénneho substrátu v RVOT – teda v populácii s kanaloopatiou, ktorá predtým nebola považovaná za vhodný cieľ pre abláciu.

Počas priemerného sledovaného obdobia 10 mesiacov po ablácii, odstránenie Brugadaovho EKG fenotypu bolo dosiahnuté u 133 zo 135 pacientov podstupujúcich abláciu. Bude ablácia štandardnou terapiou pre pacientov s Brugadovým syndrómom? Budú mať benefit všetci pacienti s Brugadovým syndrómom, alebo „len“ s Brugadovým obrazom? Aký je prirodzený priebeh ochorenia po úspešnej ablačnej liečbe? Mnoho otázok zostáva otvorených, ale tieto výsledky určite posúvajú hranice ablačnej terapie pre pacientov, u ktorých sa doposiaľ predpokladalo, že nie sú vhodnými kandidátmi pre takúto liečbu.

RVOT v skutočnosti nie je len substrátom pre „idiopatickú“ VT, ale má významnú úlohu aj pre iné arytmiologické diagnózy, vrátane Brugadaovho syndrómu (v zmysle vyššie uvedeného), ako aj pre včasný prejav arytmogénnej kardiomyopatie pravej komory (ARVC) a pre niektoré formy záťažou indukovanej arytmogénnej remodelácie (33).

U 57 pacientov s pravokomorovou KT súvisiacou s jazvou, skupina profesorky Zeppenfeldovej identifikovala izolovanú subepikardiálnu jazvu výtokového traktu pravej komory u vysoko zaťažovaných vytrvalostných športovcov, u ktorých sa arytmia úspešne liečila abláciou.

Charakter jazvy pozorovaný pri záťažou indukovanej arytmogénnej remodelácii pravej komory vykazoval významné rozdiely v porovnaní s ARVC alebo pozápalovou kardiomyopatiou (33).

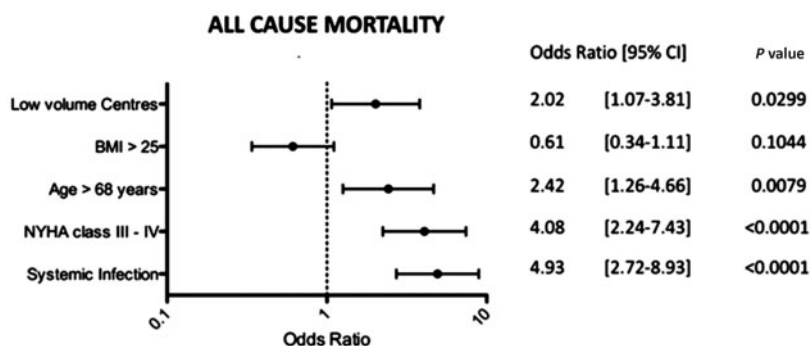
Možnosť ablačného riešenia týchto stavov sa javí podobne atraktívna ako pri Brugadaovom syndróme, ale úspešnosť ablácie je nevyhnutné potvrdiť v nedeľkovo očakávaných väčších štúdiách s dlhodobšími výsledkami. V skutočnosti je aj úspešnosť ablácie „typických“ (štrukturálnych) KT ďaleko od 100 %. Tzou et al. (34) porovnal vo veľkej štúdii výsledky u pacientov po opakovanom výkone a pacientov po prvej ablácii. Nebolo prekvapujúce, že pacienti po opakovaných abláciách mali častejšie neischemickú etiológiu KT, častejšie výboje ICD a boli častejšie liečení amiodarónom. Hoci úspešnosť ablácie týchto dvoch skupín pacientov bola porovnateľná

(93 % vs. 92 %), v prvej skupine bol výskyt komplikácií vyšší (najmä perikardiálne výpotky a venózna trombóza) a prežívanie horšie (67 % vs. 78 %, $P=0,003$).

Ako takmer pri všetkých elektrofyziologických intervenciách – a ako v skutočnosti pri všetkých výkonoch v kardiológii – takéto náročné intervencie by sa mali na dosiahnutie ich maximálnej efektívnosti a bezpečnosti koncentrovať výlučne do špecializovaných centier.

Náhla kardiálna smrť (NKS) – predikcia rizika a prevencia

Dánska štúdia „DANISH“ publikovaná v roku 2016 poukázala na skutočnosť, že primárna profylaktická implantácia ICD u 556 pacientov s neischemickým ochorením srdca neznamenal celkovo mortalitný prínos pre pacientov (35). Len málo štúdií s impulzogenératormi bolo v ostatnom desaťročí tak intenzívne diskutovaných, ako táto dánska štúdia. V nedávnej metaanalýze 8 567 pacientov z 11 kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií (vrátane 3 128 pacientov s ischemickou chorobou srdca) bola implantácia ICD v primárnej prevencii náhlej kardiálnej smrti (NKS) spojená s poklesom celkovej mortality o 24 % tak u pacientov s ICHS (5 439 pacientov), ako aj u pacientov bez ICHS (3 128 pacientov) (36). Je teda otázka prínosu implantácie ICD v primárnej prevencii NSS zodpovedaná? Ani zďaleka. Lars Kober (hlavný investigátor v uvedenej dánskej štúdii) v sprievodnom editoriáli k vyššie uvedenej metaanalýze elegantne poznamenal: „ICD fungujú – teraz je čas zistiť, kto ich potrebuje“ (37). V skutočnosti, tak ako v dánskej štúdii, nie je otázka taká čierno-biela, ako sa niekedy prezentuje; aká je napríklad úloha konkomitantnej resynchronizačnej liečby (CRT)? Akú úlohu má CRT u starších pacientov a u pacientov s relevantnými komorbiditami (vrátane závažného srdcového zlyhávania)? Klesá časom vplyv defibrilátora na prežívanie? Samozrejme tieto otázky neplatia len pre ICD u pacientov



Obrázok 4 Predikcia celkovej mortality po extrakcii elektród (41)

BMI – body mass index, CI – interval spoľahlivosti, NYHA – New York Heart klasifikácia

s neischemickými kardiomyopatiami, ktorí boli zahrnutí v dánskej štúdií. Cieľom štúdie "RESET-SCD" iniciovanej Európskou asociáciou pre srdcový rytmus (EHRA) je testovanie primárnej profylaktickej implantácie ICD u pacientov s ICHS a zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory a získanie nových údajov pre túto významnú populáciu pacientov.

Na druhej strane: Robíme skutočne rizikovú stratifikáciu NKS najlepšie, ako by sme mohli? Ejekčná frakcia LK – napriek tomu, že je považovaná za najlepšie zdokumentovanú metódu posudzovania vhodnosti primárnej prevencie NKS pomocou ICD – má svoje významné nedostatky. S narastajúcim počtom získaných údajov sa ukazuje, že významnú nápomocnú úlohu majú zobrazovacie metódy, najmä MRI. U 399 pacientov s neskorým vysycovaním gadolína (LGE) a $EF \geq 40\%$ bolo riziko NSS alebo odvrátenej NSS 9-krát vyššie ako u pacientov bez LGE (38). Takisto viaceré EKG parametre majú úlohu v predikcii rizika NSS, čo bolo predmetom Oregonskej komunitnej "Sudden Unexpected Death Study" (39). Keď sa ku tradičným rizikovým faktorom pridajú parametre, ako srdcová frekvencia, hypertrofia ľavej komory, prechodná zóna QRS, uhol QRS-T, korigovaný QT interval a interval Tpeak-to-Tend, c-štatistika sa signifikantne zlepšila z 0,625 na 0,753 ($P < 0,001$). Uvedené EKG parametre boli externe overené v štúdií ARIC – Riziko aterosklerózy v komunite. Bob Myerburg v sprievodnom editoriáli ale právom konštatuje, že hoci sú výsledky povzbudzujúce, dlhodobá prediktívna hodnota EKG markerov musí byť potvrdená aj v starostlivo pripravenej RKŠ (40).

Implantovateľné elektroimpulzogenerátory – za hranicou intravaskulárnych elektród a iných „neotrasiteľných“ paradigiem

Elektroimpulzogenerátory, t. j. permanentné KS, ICD aj CRT postupne revolučne menia spôsob liečby brady- aj tachyarytmií. Tak ako pacienti starnú, tieto systémy prinášajú so sebou aj potenciálnu morbiditu, súvisiacu najmä s prítomnosťou transvenózných elektród. Fraktúry elektród a najmä infekcia môžu viesť k nevyhnutnosti ich extrakcie, ktorá je samotná spojená s významným rizikom morbiditu a mortality, ako ukázala aj nedávna štúdia "European Lead Extraction ConTrolled Registry (ELECTRa)". Ide o prospektívny register konzekutívnych extrakcií transvenózných elektród realizovaný Európskou asociáciou pre srdcový rytmus (EHRA) (41). V súbore 3 510 pacientov, ktorí podstúpili extrakciu elektród v 73 centrách v 19 európskych štátoch v čase od novembra 2012 do mája 2014, bol výskyt primárneho cieľového kritéria (t. j. významných periprocedurálnych komplikácií počas hospitalizácie) 1,7 % (58/3 510 pac., 95 % CI 1,2 – 2,1 %), vrátane 0,5 % mortality (17/3 510 pac., 95 % CI 0,3 – 0,8%). Na druhej strane sa ale zaznamenala vysoká úspešnosť zákrokov s mierou dosiahnutia klinicky kompletnej extrakcie na úrovni 96,7 % (95 % CI 96,1

– 97,3 %) a rádiologicky kompletnej extrakcie na úrovni 95,7 % (95 % CI 95,2 – 96,2 %) (41). Dôležité je, že efektívnosť aj bezpečnosť zákrokov boli významne vyššie v centrách s veľkým objemom pacientov než v malých centrách (**obrázok 4**) tak, ako je to v prípade takmer všetkých zákrokov, vrátane ablácie FP, implantácie ICD a dokonca aj implantácie kardiostimulátora. Je veľmi potrebné, aby sa tieto fakty zohľadňovali pri rozhodnutiach o zdravotníckej politike a financovaní našich systémov zdravotnej starostlivosti v súvislosti s optimalizáciou poskytovania liečby a jej nákladov.

V snahe vyhnúť sa problémom súvisiacim s elektródovým systémom sa v poslednom čase začali používať bezelektrodové kardiostimulátory. Obidva aktuálne dostupné systémy ukázali sľubné výsledky v klinických štúdiách, doposiaľ ale chýbali dôkazy z bežnej klinickej praxe. Predbežná analýza prebiehajúceho registra Micra Post Market Registry priniesla prvé informácie o tom, že systém je bezpečný a efektívny aj mimo režimu klinickej štúdie (42). Prístroj sa podarilo úspešne implantovať v 792/795 prípadoch a výskyt závažných komplikácií bol zriedkavý [13 závažných komplikácií u spolu 12 pacientov – 1,51 % (95 % CI 0,78 – 2,62 %)], vrátane jedného prípadu perikardiálneho výpotku/perforácie srdca a jednej mikrodislokácie kardiostimulátora. Toto je v súlade, respektíve ešte predstihuje výsledky prelomovej klinickej štúdie z tejto oblasti (43), v ktorej sa zaznamenal už aj tak nízky výskyt komplikácií. Väčšina (87 %) implantátorov z registra sa pritom na uvedenej iniciálnej štúdií nepodieľala. Tieto výsledky tiež poukazujú na dôležitosť absolvovania špecializovaného a štruktúrovaného tréningového programu pred implantovaním systému. Naďalej ostávajú ešte niektoré nevyriešené problémy, vrátane otázky uskutočniteľnosti (ale tiež potreby) extrakcie systému, osobitne s odstupom niekoľkých rokov po jeho implantácii, ako aj možné problémy súvisiace s dlhodobým používaním systému, ktoré sa môžu objaviť až po niekoľkých rokoch, napríklad nedávno zistené predčasné vyčerpanie batérie bezelektrodového kardiostimulátora SJM/Abbott Nanostim (44).

V prevencii NKS narastá význam subkutánnych ICD, najmä vďaka tomu, že pri nich odpadá potreba intravazálne zavedenej elektródy a s ňou súvisiace problémy (45). V tomto roku boli publikované výsledky strednodobého sledovania z registra EFFORTLESS S-ICD (Evaluation of Factors Impacting CLinical Outcome and Cost Effectiveness of the S-ICD), ktoré ukázali nielen dosiahnutie preddefinovaných cieľových kritérií účinnosti a bezpečnosti, ale aj nízky výskyt extrakcií systému z dôvodu potreby antitachykardickej stimulácie, anti-bradykardickej stimulácie alebo resynchronizačnej liečby srdcového zlyhávania (CRT) (46). Tieto priaznivé výsledky bude potrebné potvrdiť v aktuálne prebiehajúcich prospektívnych štúdiách, vrátane štúdie PRAETORIAN a UNTOUCHED. Vzhľadom na pravdepodobnú nižšiu morbiditu v porovnaní s konvenčnými transvenóznymi systémami sa ako atraktívna možnosť javí liečba pacientov s nižším rizikom NKS než majú

„konvenční“ kandidáti na ICD. Za týmto účelom sa v minulom roku spustila štúdia MADIT-SICD, v ktorej sa akútna účinnosť a bezpečnosť S-ICD (v porovnaní s aktuálnym štandardom najlepšej medikamentózneho liečby) u pacientov po infarkte myokardu vo veku ≥ 65 rokov, s diabetes mellitus a ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK) 36 – 50 % (47). Redukcia morbidít spojených so systémami chrániacimi pacientov pred NKS je okrem zlepšovania našich stratégií a nástrojov na stratifikáciu rizika NKS ďalším logickým krokom smerujúcim k vysporiadaniu sa výzvami Myerburgovho paradoxu (45). I keď bezelektródové kardiostimulátory a S-ICD pravdepodobne predstavujú náhľad do smeru, ktorým sa pravdepodobne bude v budúcnosti vyvíjať oblasť antiarytmických prístrojov, naďalej ešte prebiehajú analýzy porovnávajúce tieto technológie s už existujúcimi systémami (ako sme už uviedli vyššie). Vyššia cena týchto prístrojov môže byť navyše v niektorých systémoch zdravotnej starostlivosti prekážkou pre väčšie rozšírenie ich využívania. Je však pravdepodobné, že v priebehu nasledujúcich rokov sa ich cena zmení – tak, ako to býva pri každej novozavedenej liečbe.

Na základe posledných informácií z minulého roka sa zdá, že máme menej dôvodov znepokojovať sa kvôli „riziku“ zobrazovacieho vyšetrenia pomocou magnetickej rezonancie (MRI) u pacientov s implantovaným MRI nekompatibilným systémom (prípadne u tých bez vysokého rizika, vyšetovaných na MRI prístroji do 1,5T). Výskumníci z registra MAGNA-SAFE pri použití špecifického štandardizovaného protokolu selekcie pacientov, programovania, sledovania počas MRI a následného reprogramovania prístroja nezaznamenali počas MRI vyšetrenia 1 000 pacientov s kardiostimulátorom a 500 pacientov s ICD žiadne úmrtie, dysfunkciu elektród, neúčinnú stimuláciu alebo komorovú arytmiu (48). Ešte sa ale stále nezistilo, či to platí aj pre pacientov s vyšším rizikom (napríklad pacientov s ICD, dependentných na trvalej kardiostimulácii). Predbežné údaje vzhľadom na jednu z takýchto vysoko rizikových podskupín sa zdajú byť povzbudivé: dve štúdie predstavené na kongrese HRS 2017 (Padmanabhan et al. a Brunker et al.) naznačujú, že MRI sa javí byť bezpečne uskutočniteľným vyšetrením u pacientov s afunkčnými tzv. „opustenými“ elektródami – t. j. pacientov, ktorí boli doposiaľ považovaní za absolútne kontraindikovaných na vyšetrenie MRI. Na potvrdenie týchto zistení je potrebné uskutočniť ešte ďalšie štúdie, no pri pohľade na celkový objem nedávno získaných údajov sa zdá, že viaceré doteraz všeobecne akceptované pravidlá, týkajúce sa kontraindikácií vyšetrení pomocou MRI u pacientov s implantovanými prístrojmi, by sa mohli zmeniť.

Resynchronizačná liečba srdcového zlyhávania – medzi odporúčaniami, realitou a alternatívami

Napriek tomu, že ide o štandardnú liečbu srdcového zlyhávania, je podľa Bielej knihy EHRA (EHRA Whitebook

2016) jej implementácia v krajinách ESC aj naďalej nerovnomerná (49). V rámci prieskumu ESC EHRA HFA CRT Survey II sa zozbierali údaje o 10 088 prvoimplantáciách CRT, uskutočnených v 42 krajinách ESC medzi októbrom 2015 a decembrom 2016 (Normand et al., predstavené na kongrese ESC 2017). Výsledky ukazujú, že podobne ako v predchádzajúcom prieskume (50), lekári pri selekcii kandidátov na CRT zachádzajú až za kritériá stanovené v odporúčaniach (51). Najčastejšou odchýlkou od odporúčaní boli implantácie CRT u pacientov s EFLK > 35 % (12 %), úzkym QRS < 120 ms (8 %) a triedou NYHA I (3 %). Spomedzi všetkých implantácií spĺňalo indikačnú triedu I odporúčaní 43 % pacientov, triedu II 21 % pacientov a triedu III (teda implantácia bola v zmysle odporúčaní kontraindikovaná) 8 % pacientov. Výsledky tiež poukazujú na významné rozdiely medzi krajinami a implantačnými centrami. Prieskum CRT Survey II bol dostatočne rozsiahly na to, aby bolo možné zmysluplne porovnávať výsledky medzi jednotlivými krajinami.

V priebehu ostatných rokov sa opäť vynorila myšlienka stimulácie Hisovho zväzku ako alternatívy k CRT v určitých situáciách (52, 53). V štúdiu zahŕňajúcej 95 pacientov s indikáciou CRT sa stimulácia Hisovho zväzku používala ako záchranná stratégia v prípade neúspechu zavedenia ľavokomorovej elektródy, respektíve u non-responderov konvenčnej CRT (Skupina 1) alebo ako alternatíva CRT u pacientov s AV blokom, blokom Tawarovho ramienka, respektíve vysokým podielom komorovej stimulácie (Skupina 2). V oboch skupinách sa potvrdila významná redukcia trvania QRS, vzostup EFLK (z 30 ± 10 % na 43 ± 13 %, $P = 0,0001$) a zlepšenie funkčnej triedy NYHA. Naďalej však ostávajú mnohé otvorené otázky. Bude stimulácia Hisovho zväzku efektívna a bezpečná aj mimo centier s veľkými skúsenosťami v tejto oblasti? Bude fungovať aj v prípade pacientov, vyžadujúcich liečbu ICD? A čo je najdôležitejšie, dokáže tak efektívne redukovať výskyt tvrdých klinických kritérií (morbidita a mortalita), ako to dokázala konvenčná CRT? Na zodpovedanie týchto otázok bude opäť potrebné uskutočniť randomizované klinické štúdie a niektoré z nich už prebiehajú.

Konflikt záujmov: C. L. má konzultačné a/alebo prednášateľské honoráre od firiem Medtronic, Biotronik, St. Jude Medical, Novartis a Vifor. Získala granty cez zamestnávateľskú inštitúciu od firmy Astra Zeneca, ako aj mestskej rady mesta Stockholm a Heart Lung foundation.

J. S. má konzultačné a/alebo prednášateľské honoráre od firiem Amgen, Astra-Zeneca, Atricure, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Cook Medical, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sorin, St. Jude Medical/Abbott a Zoll. Je vlastníkom CorXL. Získal granty cez zamestnávateľskú inštitúciu od firiem Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Medtronic, a St. Jude Medical/Abbott.

Literatúra

- Shenasa M, Mark E, Josephson MD. *Eur Heart J* 2017;38:1355–1356.
- Katritsis DG, Zografos T, Katritsis GD, Giazitzoglou E, Vachliotis V, Paxinos G, Camm AJ, Josephson ME. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy in patients with symptomatic atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a randomized, controlled trial. *Europace* 2017;19:602–606.
- Brachmann J, Lewalter T, Kuck KH, Andresen D, Willems S, Spitzer SG, Straube F, Schumacher B, Eckardt L, Danilovic D, Thomas D, Hochadel M, Senges J. Long-term symptom improvement and patient satisfaction following catheter ablation of supraventricular tachycardia: insights from the German ablation registry. *Eur Heart J* 2017;38:1317–1326.
- Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, Capucci A, Lau CP, Morillo CA, Hobbelt AH, Rienstra M, Connolly SJ. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017;38:1339–1344.
- 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.
- Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, Beresh H, Granger CB, Mazuecos JB, Boriani G, Nielsen JC, Conen D, Hohnloser SH, Mairesse GH, Mabo P, Camm AJ, Healey JS. Rationale and design of the apixaban for the reduction of thrombo-embolism in patients with device-detected sub-clinical atrial fibrillation (ARTESiA) trial. *Am Heart J* 2017;189:137–145.
- Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, Camm AJ, Chlouverakis G, Diener HC, Goette A, Huening A, Lip GYH, Simantirakis E, Vardas P. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: rationale and design of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial high rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *Am Heart J* 2017;190:12–18.
- 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, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Siegbahn A, Wallentin L. The ABC risk score for patients with atrial fibrillation—authors' reply. *Lancet* 2016;388:1980–1981.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Yusuf S, Granger CB, Siegbahn A, Wallentin L. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J* 2017.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, Twomey D, Elliott AD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2159–2169.
- Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact of cardiorespiratory fitness on arrhythmia recurrence in obese individuals with atrial fibrillation: the CARDIO-FIT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:985–996.
- Arbelo E, Brugada J, Blomstrom-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, Raatikainen P, Efremidis M, Hindricks G, Barrera A, Maggioni A, Tavazzi L, Dagres N; on the behalf of the ESC-EHRA Atrial Fibrillation Ablation Long-term Registry Investigators. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J* 2017;38:1303–1316.
- Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:1587–1595.
- Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS; MANTRA-PAF Investigators. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial. *Heart* 2017;103:368–376.
- Zakeri R, Van Wagoner DR, Calkins H, Wong T, Ross HM, Heist EK, Meyer TE, Kowey PR, Mentz RJ, Cleland JG, Pitt B, Zannad F, Linde C. The burden of proof: the current state of atrial fibrillation prevention and treatment trials. *Heart Rhythm* 2017;14:763–782.
- Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial. *Am Heart J* 2013;166:442–448.
- Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805–1811.
- Di Biase L, Callans D, Hæusler KG, Hindricks G, Al-Khalidi H, Mont L, Cosedis Nielsen J, Piccini JP, Schotten U, Kirchhof P. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* 2017;19:132–138.
- Steffel J, Ruff CT, Hamerschock RA, Murphy SA, Senior R, Roy D, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Giugliano RP. First experience with edoxaban and atrial fibrillation ablation—

- insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2017;244:192–195.
21. Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, Vasse M, Golmard JL, Mullier F, Gouin-Thibault I. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017;38:2431–2439.
22. Auer J, Huber K, Granger CB. Interruption of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients undergoing planned invasive procedures: how long is long enough? *Eur Heart J* 2017;38:2440–2443.
23. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; for the Bridge Investigators. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–833.
24. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, Simpson CS, Ayala-Paredes F, Coutu B, Leiria TL, Essebag V; BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084–2093.
25. Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller SC, Stevens SM, Al-Hammadi N, Li J, Rodríguez T, Miller JP, McMillin GA, Pendleton RC, Jaffer AK, King CR, Whipple B, DVore, Porche-Sorbet R, Napoli L, Merritt K, Thompson AM, Hyun G, Anderson JL, Hollomon W, Barrack RL, Nunley RM, Moskowitz G, Dávila-Román V, Eby CS. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the gift randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1115–1124.
26. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, Rosenberg YD, Eby CS, Madigan RA, McBane RB, Abdel-Rahman SZ, Stevens SM, Yale S, Mohler ER 3rd, Fang MC, Shah V, Horenstein RB, Limdi NA, Muldowney JA 3rd, Gujral J, Delafontaine P, Desnick RJ, Ortel TL, Billett HH, Pendleton RC, Geller NL, Halperin JL, Goldhaber SZ, Caldwell MD, Califf RM, Ellenberg JH; COAG Investigators. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369:2283–2293.
27. Lopes RD, Guimaraes PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, Easton JD, Thomas L, Wallentin L, Al-Khatib SM, Held C, Gabriel Melo de Barros ESP, Alexander JH, Granger CB, Diener HC. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood* 2017;129:2980–2987.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
30. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
31. Rosendaal FR, Reitsma PH. Brave real world. *J Thromb Haemost* 2016;14:2091.
32. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, Ciconte G, Manguso F, Saviano M, Vitale R, Cuko A, Giannelli L, Calovic Z, Conti M, Pozzi P, Natalizia A, Crisa S, Borrelli V, Brugada R, Sarquella-Brugada G, Guazzi M, Frigiola A, Menicanti L, Santinelli V. Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e005053.
33. Venlet J, Piers SR, Jongbloed JD, Androulakis AF, Naruse Y, den Uijl DW, Kapel GF, de Riva M, van Tintelen JP, Barge-Schaapveld DQ, Schalij MJ, Zeppenfeld K. Isolated subepicardial right ventricular outflow tract scar in athletes with ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:497–507.
34. Tzou WS, Tung R, Frankel DS, Di Biase L, Santangeli P, Vaseghi M, Bunch TJ, Weiss JP, Tholakanahalli VN, Lakkireddy D, Vunnam R, Dickfeld T, Mathuria N, Tedrow U, Vergara P, Vakil K, Nakahara S, Burkhardt JD, Stevenson WG, Callans DJ, Della Bella P, Natale A, Shivkumar K, Marchlinski FE, Sauer WH. Outcomes after repeat ablation of ventricular tachycardia in structural heart disease: an analysis from the International VT Ablation Center Collaborative Group. *Heart Rhythm* 2017;14:991–997.
35. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarto J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
36. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J* 2017;38:1738–1746.
37. Thune JJ, Køber L. Defibrillators work: now it is time to find out who needs them. *Eur Heart J* 2017;38:1747–1748.
38. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Guha K, Newsome S, Arzanauskaite M, Vassiliou VS, Lota A, Izgi C, Tayal U, Khaliq Z, Stirrat C, Auger D, Pareek N, Ismail TF, Rosen SD, Vazir A, Alpendurada F, Gregson J, Frenneaux MP, Cowie MR, Cleland JGF, Cook SA, Pennell DJ, Prasad SK. Association between midwall late gadolinium enhancement and sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy and mild and moderate left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2017;135:2106–2115.
39. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, Uy-Evanado A, Darouian N, Phan D, Mack WJ, Jui J, Soliman EZ, Tereshchenko LG, Chugh SS. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon sudden unexpected death study and the atherosclerosis risk in communities study. *Eur Heart J* 2017;38:3017–3025.
40. Myerburg RJ. Signalling the risk of sudden cardiac death: the ECG and beyond. *Eur Heart J* 2017;38:3026–3028.

41. Bongiorno MG, Kennergren C, Butter C, Deharo JC, Kutarski A, Rinaldi CA, Romano SL, Maggioni AP, Andarala M, Auricchio A, Kuck KH, Blomstrom-Lundqvist C. Investigators oboE. The European lead extraction controlled (ELECTRA) study: a European Heart Rhythm Association (EHRA) registry of transvenous lead extraction outcomes. *Eur Heart J* 2017;38:2995–3005.
42. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, Garweg C, Martinez-Sande JL, Iacopino S, Johansen JB, Vinolas Prat X, Kowal RC, Klug D, Mont L, Steffel J, Li S, Van Osch D, El-Chami MF. A leadless pacemaker in the real-world setting: the micra transcatheter pacing system post-approval registry. *Heart Rhythm* 2017;14:1375–1379.
43. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorno MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K, Williams ER, Hudnall JH, Ritter P; Micra Transcatheter Pacing Study Group. A leadless intracardiac transcatheter pacing system. *N Engl J Med* 2016;374:533–541.
44. Lakkireddy D, Knops R, Atwater B, Neuzil P, Ip J, Gonzalez E, Friedman P, Defaye P, Exner D, Aonuma K, Doshi R, Sperzel J, Reddy V. A worldwide experience of the management of battery failures and chronic device retrieval of the nanostim leadless pacemaker. *Heart Rhythm* 2017;14:1756–1763.
45. Steffel J. The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Eur Heart J* 2017;38:226–228.
46. Boersma L, Barr C, Knops R, Theuns D, Eckardt L, Neuzil P, Scholten M, Hood M, Kuschyk J, Jones P, Duffy E, Husby M, Stein K, Lambiasi PD, Group EI. Implant and midterm outcomes of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator registry: the EFFORTLESS study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:830–841.
47. Kutiyafa V, Beck C, Brown MW, Cannom D, Daubert J, Estes M, Greenberg H, Goldenberg I, Hammes S, Huang D, Klein H, Knops R, Kosiborod M, Poole J, Schuger C, Singh JP, Solomon S, Wilber D, Zareba W, Moss AJ, Committee MSIE. Multicenter automatic defibrillator implantation trial-subcutaneous implantable cardioverter defibrillator (MADIT S-ICD): design and clinical protocol. *Am Heart J* 2017;189:158–166.
48. Russo RJ, Costa HS, Silva PD, Anderson JL, Arshad A, Biederman RW, Boyle NG, Frabizzio JV, Birgersdotter-Green U, Higgins SL, Lampert R, Machado CE, Martin ET, Rivard AL, Rubenstein JC, Schaerf RH, Schwartz JD, Shah DJ, Tomassoni GF, Tominaga GT, Tonkin AE, Uretsky S, Wolff SD. Assessing the risks associated with MRI in patients with a pacemaker or defibrillator. *N Engl J Med* 2017;376:755–764.
49. Raatikainen MJ, Arnar DO, Merkely B, Camm AJ, Hindricks G. Access to and clinical use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2016 report from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2016;18:iii1–iii79.
50. Bogale N, Priori S, Cleland JG, Brugada J, Linde C, Auricchio A, van Veldhuisen DJ, Limbourg T, Gitt A, Gras D, Stellbrink C, Gasparini M, Metra M, Derumeaux G, Gadler F, Buga L, Dickstein K, Scientific Committee NC; Scientific Committee, National Coordinates, and Investigators. The European CRT survey: 1 year (9–15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail* 2012;14:61–73.
51. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Members ATF. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
52. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, Wilson D, Singh R, Naperkowski A, Koneru JN, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent his bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multi-center experience. *Heart Rhythm* 2017;pii:S1547-5271(17)31310-3.
53. Ajjola OA, Upadhyay GA, Macias C, Shivkumar K, Tung R. Permanent his-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm* 2017;14:1353–1361.