

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Integrazione del mappaggio elettroanatomico nell'ablazione a campo pulsato per la fibrillazione atriale parossistica: un confronto diretto tra protocolli operativi ed esiti

Electroanatomic Mapping integration in Pulsed Field Ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a Head-to-Head comparison of workflows and outcomes

Relatore:
Prof. Antonio Dello Russo
Correlatrice:
Prof.ssa Michela Casella

Tesi di Laurea di:
Aurora Miciletto

Anno Accademico: 2025/2026

A mio nonno Salvatore, con tutto il cuore

Ai miei genitori

Abstract

L'ablazione a campo pulsato (PFA) è una procedura cardiologica mininvasiva impiegata nel trattamento della fibrillazione atriale. Adotta un approccio "single-shot" che si basa sull'utilizzo di cateteri multipolari progettati per adeguare la propria conformazione all'anatomia delle vene polmonari. Recentemente sono stati introdotti dei sistemi di integrazione al *mappaggio elettroanatomico (EAM).* Questi comprendono: CARTO 3, EnSite X e Rhythmia HDx. I cateteri PFA single-shot differiscono per geometria, modalità di erogazione dell'impulso e grado di integrazione con i sistemi EAM. Il catetere circolare a loop variabile, VARIPULSE (Biosense Webster), eroga impulsi bipolari della durata di microsecondi attraverso dieci elettrodi ad anello; il catetere balloon-in-basket, VOLT (Abbott), utilizza otto spline dotate di elettrodi per il mappaggio, il pacing e l'erogazione di energia bifasica, bipolare e sincronizzata con l'onda R. Entrambi sono stati commercializzati con integrazione rispettivamente con CARTO ed EnSite X. Il catetere multielettrodo pentaspline, FARAPULSE (Boston Scientific), eroga treni di impulsi bifasici della durata di microsecondi nelle configurazioni basket/flower; inizialmente è stato commercializzato senza integrazione EAM e successivamente aggiornato nella configurazione FARAWAVE NAV. Il catetere a loop fisso, PULSE SELECT (Medtronic), utilizza nove elettrodi che erogano impulsi bifasici, bipolari e sincronizzati con l'onda R e viene utilizzato sotto guida fluoroscopica ed ecocardiografica intracardiaca. L'integrazione dell'EAM può migliorare la visualizzazione del catetere, la copertura antrale ed il pacing, con un potenziale impatto sull'efficienza e sulla sicurezza.

Obiettivo: confrontare i parametri procedurali e l'efficacia tra tecnologie PFA "single-shot" integrate e non integrate con EAM.

Metodi: I pazienti affetti da FA parossistica sono stati suddivisi in un gruppo sottoposto a PFA integrata ai sistemi EAM (VARIPULSE, VOLT, FARAWAVE NAV,173 pazienti) ed un gruppo sottoposto a PFA non integrata (PULSESELECT e FARAPULSE,173 pazienti). Gli endpoint comprendevano: sicurezza acuta, tempo di fluoroscopia, durata procedurale, isolamento al primo passaggio (FPI), numero totale di erogazioni, touch-up e sopravvivenza libera da recidive aritmiche.

Risultati: Nel gruppo PFA integrata sono stati registrati un caso di spasmo coronarico ed uno di paralisi frenica transitoria, mentre non sono state rilevate differenze significative per le altre complicanze. La PFA integrata ha mostrato un minor tempo di fluoroscopia (11 [7–15] vs 17 [14–20,75] min ($p<0,001$) ma una durata complessiva della procedura (70 [60–80] e 70 [60–85] minuti ($p=0,669$) e un isolamento al primo passaggio (FPI) (95,2 vs 99,2%, $p=0,094$) sovrapponibili alla PFA non integrata. Il numero totale di erogazioni è stato significativamente maggiore nel gruppo con mappaggio (60 [53–66] vs 36 [32–40]; $p<0,001$), così come il touch-up (8,6% vs 0,8%; $p=0,006$). Il confronto della sopravvivenza libera da recidiva aritmica non ha raggiunto la significatività statistica tra i due gruppi (8,6% vs 21,6%; $p = 0,138$).

Conclusioni: In una coorte caratterizzata da una maggior prevalenza di FA parossistica, la PFA single-shot integrata con EAM è risultata associata a un minor tempo di fluoroscopia, a un buon profilo di sicurezza e a una durata procedurale sovrapponibile alla PFA non integrata. Ciò a fronte di un maggior numero di erogazioni e di touch-up. La simile efficacia acuta e a medio termine tra i due gruppi, rende difficile stabilire la superiorità delle tecnologie integrate nel lungo periodo. Studi prospettici futuri dovranno indagare maggiormente questo aspetto oltre che il contributo delle specifiche piattaforme, differenti per conformazione geometrica dei cateteri e protocolli operativi, sulle procedure PFA integrate.

Indice

1. Introduzione: La fibrillazione atriale

1.1. Definizione

1.1.1. Caratteristiche generali

1.1.2. Classificazione

1.1.3. Caratteristiche elettrocardiografiche

1.2. Epidemiologia e fattori di rischio

1.2.1. Epidemiologia

1.2.2. Fattori di rischio

2.2.1 Fattori di rischio non modificabili

2.2.2.1 Fattori di rischio modificabili

1.3. Meccanismi Fisiopatologici

1.3.1. Meccanismo di innesco

1.3.2. Meccanismo di mantenimento

1.3.3. Meccanismo di progressione

1.4. Presentazione clinica

1.5. Diagnosi

1.6. Gestione Terapeutica

1.6.1. Il protocollo AF-CARE

C. Management delle comorbidità e dei principali fattori di rischio

A. Terapia anticoagulante

R. Terapia di controllo dei sintomi

R1. Controllo della Frequenza

R2. Controllo del Ritmo

E. Rivalutazione clinica

1.6.2. Ablazione trans-catetere

1.7. Ablazione a campi pulsati e altre procedure ablative

1.8. Principali procedure ablative

1.8.1. Ablazione mediante campi elettrici pulsati (PFA)

1.8.1.1. Il mappaggio elettro anatomico nella PFA

1.8.1.2. Cateteri utilizzati nell'ablazione a campi pulsati
1.8.1.2.1. Catetere circolare a loop variabile-sistema Varipulse
1.8.1.2.2. Catetere pentaspline- sistema Farapulse
1.8.1.2.3. Catetere Balloon-in basket- sistema Volt
1.8.1.2.4. Catetere circolare a loop fisso- sistema PulseSelect
1.8.2. **Complicanze della PFA**

2. Materiali e metodi
2.1. Razionale
2.2. Popolazione dello studio
2.3. Iter procedurale
2.4. Endpoint dello studio
2.5. Analisi statistica

3. Risultati

4. Discussione
4.1 Risultati principali
4.2 Sicurezza procedurale
4.3 Fattibilità procedurale
4.3.1. Outcome procedurali
4.3.2. Metriche di ablazione
4.4 Efficacia a medio e lungo termine
4.5 Limiti dello studio

5. Conclusioni

6. Bibliografia

Abbreviazioni ed Acronimi

AAD *Antiarrhythmic Drugs*

ABC *Atrial Fibrillation Better Care*

ACT *Activation clot time*

AF-CARE *Atrial Fibrillation- C (Comorbidity and risk factor management); A (Avoid stroke and thromboembolism); R (Reduce symptoms by rate and Rhythm control); E (Evaluation and dynamic reassessment);*

ALVD *arrhythmogenic Left Ventricular Dysplasia*

ARVD *Arrhythmogenic right Ventricular Dysplasia*

ATC Ablazione transcatetere

A-V atrio- ventricolare

BBDx blocco di branca destra

BBSx blocco di branca sinistra

BMI *Body Mass index (Kg/m^2)*

BPCO Broncopneumopatia cronica ostruttiva

cPAP *Continous positive airway pressure*

CVE Cardioversione

DAP *Dose Area Product*

DOACs Anticoagulanti orali diretti

DS deviazione standard

EAM Mappaggio elettroanatomico

EASx Emiblocco anteriore sinistro

ECG Elettrocardiografia

EGM elettrocardiogrammi endocavitari

EHRA *European Heart Rhythm Association*

FA Fibrillazione atriale

FPI isolamento al primo passaggio

HAS-BLED *hypertension; Abnormal renal/liver function; Stroke; Bleeding; Labile INR; Elderly; Drugs/Alcohol.*

HFrEF Scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione

ICE Ecocardiografia intracardiaca

ICM *Implantable cardiac monitor* (loop recorder)

iLVEDV volume ventricolare sinistro telediastolico indicizzato

INR *international Normalized Ratio*

IQR intervallo interquartile

IRC insufficienza renale cronica

LA Atrio sinistro

LAVi Volume atriale sinistro indicizzato

LMWH Eparina a basso peso molecolare

LCPV Vena polmonare comune sinistra

LIPV Vena polmonare inferiore sinistra

LSPV Vena polmonare superiore sinistra

LVEF Frazione d'eiezione del ventricolo sinistro

NYHA *New York Heart Association*

NT-pro BNP Pro ormone N-terminale del peptide natriuretico B

OAC terapia anticoagulante orale

OSAS Sindrome delle Apnee Ostruttive Notturne

PAPs pressione arteriosa polmonare sistolica

PDGF *Platelet-Derived Growth Factor*

PFA ablazione a campo pulsato

PFE campi elettrici pulsati

PV PFA Ablazione a campo pulsato delle vene polmonari

PVI Isolamento delle vene polmonari

RCPV Vena polmonare comune destra

RIPV Vena polmonare inferiore destra

RFA Radiofrequenza

RSPV Vena polmonare superiore destra

TOE Ecocardiogramma Trans-esofageo

TTE Ecocardiogramma transtoracico

UFH Eparina non frazionata

VKA Antagonisti della vitamina K

VP Vene polmonari

TAPSE *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*

1 La Fibrillazione atriale

1.1. Definizione

1.1.1 Caratteristiche generali

La fibrillazione atriale è l'aritmia sopraventricolare più comune ed è costituita da un'attività atriale caotica, rapida (300-500 battiti al minuto) ed irregolare.[1,2] È provocata da potenziali d'azione ectopici che vengono generati più comunemente nel punto di inserzione delle vene polmonari nell'atrio sinistro, dunque in un sito differente rispetto al pacemaker fisiologico cardiaco costituito dal nodo seno atriale.[3] Oppure si manifesta come conseguenza di una progressiva fibrosi interstiziale che genera un'attività di rientro favorita da una conduzione eterogenea dell'impulso.[4,5] L'attivazione elettrica disorganizzata degli atri comporta un sovvertimento della normale attività contrattile coordinata, in quanto l'impulso generato dalla depolarizzazione non segue più una propagazione uniforme originata dal nodo seno atriale ma esita in molteplici fronti d'onda simultanei e caotici che alterano la cinetica cardiaca e comportano una perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare con conseguente riduzione della gittata cardiaca.[6] L'assenza di una coordinata contrazione atriale determina una progressiva stasi ematica, in particolare a livello dell'auricola atriale di sinistra, innescando una condizione favorevole alla formazione di trombi e aumentando il rischio di tromboembolia sistemica e ictus ischemico.[7] La persistenza di tali alterazioni elettrofisiologiche induce un progressivo rimodellamento elettrico e strutturale dell'atrio, caratterizzato sia da deposizione di tessuto fibroso interstiziale che da una modificazione dell'espressione di canali ionici che alterano la conduzione dell'impulso e contribuiscono al sostenimento dell'aritmia stessa.[8]

1.1.2 Classificazione

La classificazione tradizionale, riportata sia dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2024 che dalle linee guida delle principali società scientifiche americane *(American College of Cardiology e American Heart Association),* si basa sulla

modalità di presentazione e sulla durata del fenomeno aritmico e comprende i seguenti fenotipi clinici:

- *Fibrillazione atriale di nuova insorgenza:* primo episodio documentato di fibrillazione atriale, indipendentemente dalla presenza dei sintomi e dalla durata dell'aritmia.
- *Fibrillazione atriale parossistica:* condizione che insorge in maniera improvvisa ed intensa e che termina in maniera spontanea o in seguito ad intervento terapeutico, entro *sette giorni* dall'insorgenza; nella maggior parte dei casi si interrompe entro *quarantotto ore*.
- *Fibrillazione atriale persistente:* fibrillazione atriale continua in cui l'episodio persiste per più di *sette giorni* e che richiede cardioversione farmacologica o elettrica per il ripristino del ritmo sinusale.
- *Fibrillazione atriale persistente di lunga durata (long standing):* fibrillazione atriale continua che persiste per oltre un anno e che viene gestita con i farmaci per il controllo del ritmo.
- *Fibrillazione atriale permanente:* condizione nella quale sia il medico che il paziente accettano la presenza della FA e non applicano ulteriori tentativi di ripristino o mantenimento del ritmo sinusale, in quanto l'aritmia è correttamente tollerata dal paziente.

Inoltre, le linee guida americane propongono una nuova classificazione per stadi della malattia, con l'obiettivo di superare la precedente classificazione tradizionale, basata esclusivamente sulla durata della fibrillazione atriale. Questa nuova classificazione definisce la fibrillazione atriale come una malattia progressiva che richiede una differente gestione nei diversi stadi della sua evoluzione, ponendo l'accento sulla prevenzione ed il controllo dei fattori di rischio e sullo screening precoce nei soggetti a più elevato rischio di sviluppare questa patologia.[2] Le linee guida della società Europea di Cardiologia del 2024, invece, propongono un nuovo percorso integrato nella gestione della patologia secondo il protocollo AF-CARE, nel quale la FA viene considerata una patologia cronica che richiede una gestione multidisciplinare ed un percorso assistenziale personalizzato basato sulla gestione delle comorbidità, sulla riduzione dei sintomi, sulla prevenzione del rischio tromboembolico e su una rivalutazione continua.[1]

1.1.3 Caratteristiche elettrocardiografiche

Il tracciato elettrocardiografico è caratterizzato da un'assenza di chiare e distinte onde P, che costituiscono l'espressione della normale depolarizzazione degli atri che viene meno nella fibrillazione atriale a causa della presenza di multipli focolai ectopici. Gli impulsi così generati raggiungono il nodo atrio ventricolare in modo irregolare e la conduzione dell'impulso ai ventricoli risulta essere completamente disorganizzata determinando un intervallo R-R irregolare.[10] Questa irregolarità è osservabile solo quando la conduzione atrio ventricolare è presente. Infatti, in presenza di blocco A-V completo o di stimolazione ventricolare da parte di un pacemaker che ripristina la regolarità del ritmo, viene mascherata e disconosciuta, non risultando evidente.[1]

Il fenotipo elettrocardiografico tipico della fibrillazione atriale è costituito da particolari onde, definite onde fibrillatorie (onde f) che sostituiscono le normali onde P e sono una diretta conseguenza dell'attività atriale irregolare e dell'attivazione di numerosi circuiti di depolarizzazione atriale.[11] Le onde f presentano frequenza, ampiezza, forma e distribuzione variabili e non sempre sono rilevabili all'ECG, in quanto, talvolta, presentano un'ampiezza estremamente piccola.[12] Ne consegue che spesso la diagnosi si basa esclusivamente sull' assenza delle onde P e sulla presenza di intervalli R-R irregolari. La risposta ventricolare all'attività elettrica atriale può essere rapida ed irregolare o lenta ed irregolare, traducendosi in una frequenza ventricolare elevata o ridotta, che solitamente è compresa tra 90-140 bpm, ad eccezione di soggetti che assumono dei farmaci con attività dromotropa negativa.[11]

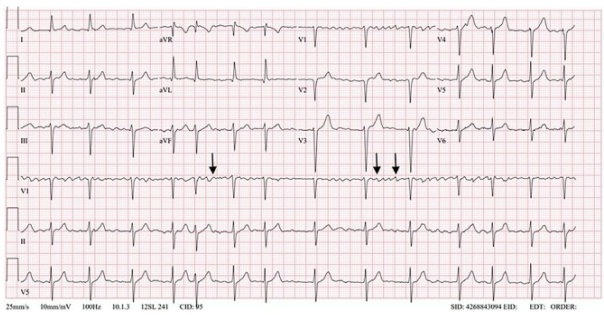


Figura 1: l'ECG mostra un esempio di FA con onde f presenti in V1. Educational case: a 46-year-old woman with palpitations and shortness of breath,R.K Chattopadhyay, T.K P Naing, V. S Vassiliou, G. D Matthews, Oxf Med Case Report, 2025 Jun 27. *CC BY-NC 4.0.*

1.2 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

1.2.1 Epidemiologia

La FA è l'aritmia più diffusa tra la popolazione adulta e la più frequente a livello mondiale.[14] L' incidenza e la prevalenza sono in costante aumento, ciò è verosimilmente attribuibile ad un progressivo invecchiamento della popolazione e al miglioramento delle metodiche diagnostiche che permettono di identificare la patologia più precocemente.[14,15] Diversi studi hanno inoltre evidenziato come un incremento dell'incidenza dei principali fattori di rischio quali ipertensione, diabete e insufficienza renale, sia direttamente correlato all'aumento dell'incidenza della fibrillazione atriale. Sia l'incidenza (numero di nuovi casi di FA che compaiono in una determinata popolazione in un certo periodo di tempo) che la prevalenza (numero totale di soggetti affetti da FA in un determinato periodo di tempo) sono influenzate dall'area geografica analizzata e dalle determinanti demografiche della popolazione studiata, come sesso ed età.[15,16] Ad esempio, la prevalenza maggiore è stata osservata nei paesi ad elevato reddito come Nord America ed Europa occidentale[14,15] e a livello globale, risulta maggiore nel sesso maschile.[17] Oltre che essere associata ad una mortalità ed una morbidità elevata, la fibrillazione atriale comporta un aumento gravoso della spesa sanitaria pubblica. Ad esempio, nei paesi europei come l'Italia, essa è responsabile di circa il 2,5 % della spesa sanitaria annuale totale.[18]

1.2.2 Fattori di rischio

I fattori predisponenti l'insorgenza di questa aritmia si dividono in: fattori non modificabili (etnia, sesso, età) e modificabili, in quanto alcuni di questi correggibili con un adeguamento dello stile di vita e/o una corretta terapia (ipertensione, cardiopatia ischemica e valvulopatia).

1.2.2.1 I Fattori di rischio non modificabili

-Etnia: la patologia sembra insorgere più frequentemente nelle popolazioni caucasiche rispetto a quelle non caucasiche.[16]

-Sesso: gli individui di sesso maschile sembrano avere una incidenza maggiore rispetto agli individui di sesso femminile.

-Età: gli studi hanno dimostrato una correlazione lineare tra insorgenza di fibrillazione atriale e incremento dell'età. Ciò è dovuto principalmente all'invecchiamento che, con il progredire degli anni comporta un progressivo rimodellamento strutturale del miocardio in senso fibrotico ed un infarcimento dei cardiomiociti con tessuto adiposo. Queste modificazioni divengono i substrati principali nella genesi di potenziali d'azione ectopici.

-Familiarità: diversi studi hanno dimostrato che avere un parente affetto da Fibrillazione atriale raddoppia il rischio per questa patologia. Il razionale è da ricercare in una modalità di trasmissione poligenica che favorisce l'insorgenza di un'attività elettrica disorganizzata. Nella genesi di FA sono anche coinvolte mutazioni monogeniche che codificano per le proteine canale del potassio (KCNE2, KCNH2, KCNJ2) inducendone dei cambiamenti conformazionali. Ciò riduce il periodo di refrattarietà atriale e rende il tessuto miocardico precocemente eccitabile, facilitando l'insorgenza di circuiti di rientro.[19]

1.2.2.2 Fattori di rischio modificabili

-Ipertensione: è responsabile di disfunzione diastolica secondaria ad una ipertrofia concentrica ventricolare dovuta al sovraccarico di pressione che espone l'atrio ad un maggior post carico ed alla necessità di generare a sua volta un meccanismo di compenso che conduce a dilatazione progressiva dell'atrio e conseguente insorgenza di aritmia. Il peggioramento della disfunzione diastolica ha una correlazione lineare con l'incremento della genesi di FA.

-Fumo: la relazione tra insorgenza di FA e abuso di tabacco è dose dipendente. Esso si associa ad un aumento del rischio di insorgenza di FA di due volte.[20]

-Obesità: l'obesità è una patologia cronica che influenza e facilita l'insorgenza di FA e ne induce il mantenimento e la progressione. Il crescente stato infiammatorio cronico e il sovraccarico di pressione che l'incremento del peso corporeo impone al miocardio, conduce ad un progressivo rimodellamento concentrico del ventricolo che si traduce in una disfunzione diastolica ed una progressiva dilatazione atriale, meccanismo che favorisce l'insorgenza di un potenziale d'azione ectopico. Poiché il principale indicatore di obesità è rappresentato dal BMI (body mass index), per ogni incremento dello stesso di una unità, si assiste ad un aumento del rischio di FA del 4,7%.[21]

-OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome): disturbo respiratorio cronico caratterizzato da un collabimento delle vie aeree superiori durante il riposo. È correlata ad un rischio circa due volte maggiore di sviluppare FA.[22]

-Ipertiroidismo: si associa a fibrillazione atriale per azione diretta degli ormoni tiroidei sui cardiomiociti.[23]

-Diabete mellito: l'iperglicemia induce uno stato pro-infiammatorio correlato ad obesità e ad una disfunzione del sistema nervoso autonomo.

L'insufficienza renale cronica provoca un incremento del rischio di FA di circa due-tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale.[24]

-Scompenso cardiaco: genera un substrato anatomico ed elettrofisiologico che facilità l'insorgenza ed il mantenimento della FA.

1.3 Meccanismi Fisiopatologici

La fibrillazione atriale, come definito nelle linee guida, è una patologia ad andamento progressivo. Pertanto, dal punto di vista fisiopatologico, si possono delineare tre fasi essenziali: la fase di innesco, di mantenimento e di progressione verso un pattern persistente.

1.3.1 Meccanismi di innesco

L'evento scatenante l'innesco dell'aritmia è dovuto alla formazione di potenziali d'azione ectopici a rapida scarica e all'insorgenza di circuiti di rientro responsabili di una conduzione disorganizzata dell'impulso.

Nel tessuto atriale possono essere individuate delle microaree, definiti focolai ectopici, che assumono capacità autonoma di generare un impulso elettrico ad una frequenza maggiore rispetto al fisiologico pacemaker localizzato a livello del nodo seno atriale, svincolandosi dal normale automatismo cardiaco. Risulta essenziale, quindi, risalire, al focolaio responsabile della genesi della FA, al fine di indirizzare la giusta strategia terapeutica. In particolare, se si considerano i diversi pattern di fibrillazione, si è visto che nella Fibrillazione atriale parossistica i loci implicati nella genesi dell'impulso possono essere localizzati in corrispondenza dello sbocco delle vene polmonari nell'atrio sinistro[25], di conseguenza, la procedura ablativa che viene applicata consiste in un isolamento delle vene polmonari (PVI) che, come si è visto, è in grado di ridurre le recidive in una considerevole percentuale di soggetti.

I fattori implicati nell'origine di impulsi ectopici da queste microaree possono essere di natura strutturale o funzionale. L'aspetto strutturale è correlato alla diversa morfologia e collocazione delle fibrocellule muscolari e alla diversa organizzazione architetturale del tessuto atriale. L'aspetto funzionale è invece correlato alla presenza di un minor periodo di refrattarietà a livello delle vene polmonari, che rende il tessuto rapidamente sensibile ad un nuovo impulso. Inoltre, uno squilibrio del flusso ionico, attraverso i canali del calcio (canali Ca^{2+} di tipo L, ICaL) e del potassio (canali K rettificanti interni, IK1), responsabili dei fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione, è fondamentale nella genesi della corrente ectopica che si svincola dall'automatismo cardiaco.[27]

Ad oggi, tra le modalità principali che possono contribuire alla genesi di un impulso ectopico rientrano le post-depolarizzazioni tardive (*Delayed afterdepolarizzation, DAD).* che insorgono in seguito alla ripolarizzazione del potenziale d'azione e sono indotte dal rilascio spontaneo di CA^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico, e la post-depolarizzazione precoce (*early afterdepolarization, EAD)* che insorge prima del completamento della ripolarizzazione ed è dovuta al prolungamento del potenziale d'azione.[27]

1.3.2 Meccanismo di mantenimento

La Fibrillazione atriale, soprattutto nella forma parossistica, può andare incontro a fenomeni di risoluzione spontanea o indurre modificazioni a carico del tessuto atriale che ne sostengono il mantenimento. Dal punto di vista elettrico, si è osservata una riduzione

del periodo di refrattarietà atriale e quindi una riduzione del potenziale d'azione, dovuto ad una modificazione dei canali ionici di calcio e di potassio, con conseguente alterata contrattilità dei cardiomiociti.[28] Questi ultimi subiscono riarrangiamenti strutturali quali, ad esempio, ipertrofia o apoptosi, con conseguente deposizione di tessuto fibrotico. In aggiunta, alcuni fattori di crescita chimici e ormonali, tra cui il TGFB1 ed il PDGF 40, che vengono rilasciati nel contesto di uno stato pro- infiammatorio cronico, favoriscono la deposizione di tessuto riparativo fibrotico cicatriziale. Il tessuto fibroso, di conseguenza, favorisce il mantenimento dell'aritmia, in quanto ostacola la normale propagazione e direzionalità dell'impulso elettrico, generando possibili microcircuiti di rientro.[29]

1.3.3 Meccanismi di progressione

L'evoluzione del pattern parossistico della FA ai pattern persistente, persistente a lungo termine e permanente è favorito sia da fattori legati al riarrangiamento strutturale e funzionale dell'aritmia, sia all' ampio spettro di comorbidità, quali scompenso cardiaco e cardiomiopatie, comuni soprattutto tra la popolazione anziana e fragile.

1.4 Presentazione clinica

La fibrillazione atriale deve essere considerata una sindrome multidimensionale in quanto lo spettro clinico e sintomatologico è estremamente eterogeneo. La percezione dei sintomi più frequentemente associati a fibrillazione atriale tra cui palpitazioni, affaticamento, astenia, dispnea, dolore toracico e vertigini, viene influenzata non soltanto dal burden aritmico, ovvero dalla percentuale di tempo in cui persiste un'alterazione del ritmo sinusale, ma anche dalla frequenza ventricolare, dalla durata, dalle circostanze situazionali, dal tono autonomico e dalle caratteristiche individuali dei pazienti. Peraltro, la modalità di presentazione della FA è influenzata dal suo pattern temporale. In particolare, si è visto che la forma parossistica provoca più frequentemente palpitazioni, per il brusco passaggio dal ritmo sinusale all'aritmia; invece, le forme persistente e

permanente si caratterizzano più frequentemente per astenia, dispnea e limitazione funzionale.[30]

Gli studi clinici che hanno confrontato i sintomi riferiti dai pazienti con la presenza di episodi di FA parossistica hanno dimostrato una discordanza tra la sintomaticità e la presenza di episodi aritmici. Nello specifico, Silberbauer et al. eseguirono uno studio, confrontando la sintomatologia presentata dai pazienti con gli eventi aritmici registrati dal pacemaker o tramite monitoraggio prolungato e identificarono che di 2.638 episodi di fibrillazione atriale registrati, solamente 333 erano sintomatici, pertanto la presentazione clinica non viene influenzata soltanto dalla presenza della aritmia, ma anche dalla risposta ventricolare in termini di frequenza, dal tono autonomico e dalle caratteristiche elettrofisiologiche dell'evento.[31] La sensibilità dei sintomi nel diagnosticare episodi di fibrillazione atriale parossistica è perciò limitata e talvolta vi è un' imprecisa relazione tra la presenza de focolaio aritmico e le manifestazioni cliniche che ne conseguono.[32]

Ne deriva che seppur i sintomi svolgano un ruolo cardine nel valutare l'impatto della fibrillazione atriale parossistica sulla qualità della vita, non ci si può basare unicamente su questi per stabilirne una diagnosi. È sempre necessario, quindi, integrare la valutazione clinica con ulteriori metodiche strumentali come il monitoraggio elettrocardiografico e, se necessario, ricorrere a sistemi di monitoraggio prolungato.[33]

Uno degli studi più recenti, analizza l'associazione temporale tra l'innesco dell'episodio di fibrillazione atriale e la presenza dei sintomi, evidenziando come la probabilità che un determinato quadro clinico sia effettivamente associato all'insorgenza dell'aritmia è maggiore se questo compare in prossimità dell'inizio di un episodio aritmico e diminuisce progressivamente con l'aumento della distanza temporale.[34]

1.5 Diagnosi

Il percorso diagnostico nell'identificazione della FA prevede una valutazione sistematica volta a confermare la diagnosi, identificare le cause sottostanti, come la presenza di cardiopatie strutturali, quantificare la sintomatologia e raccogliere tutte le informazioni necessarie a instaurare il corretto iter terapeutico.

Secondo quanto sancito dalle linee guida ESC del 2024, il primo passaggio della valutazione diagnostica consiste nella *raccolta anamnestica* che consente di reperire la

storia clinica e sintomatologica del paziente, in modo da poter correttamente orientare anche le future strategie terapeutiche. Non bisogna focalizzarsi soltanto sulla natura dei sintomi di più frequente riscontro come: palpitazioni, sincope, dispnea, dolore toracico ed affaticamento, ma particolare attenzione va rivolta alle modalità di esordio, durata degli episodi, frequenza delle recidive, presenza di fattori scatenanti e modalità di risoluzione dei sintomi (se spontanea o farmacologica). Come già affermato in precedenza, dato l'elevato numero di pazienti completamente asintomatici, l'assenza dei sintomi non esclude la presenza degli episodi, né riduce il rischio tromboembolico. È importante indagare i fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, IRC, OSAS), eventuali patologie cardiovascolari (cardiopatia ischemica, valvulopatia, scompenso cardiaco), familiarità per fibrillazione atriale, terapia farmacologica assunta (antiaritmici in corso, anticoagulanti), lo stile di vita (abitudine tabagica, assunzione di alcool). Dopo aver eseguito un inquadramento sintomatologico iniziale è importante anche quantificare la gravità dei sintomi e la loro influenza sulla qualità della vita. Per far questo, le linee guida raccomandano l'utilizzo della classificazione modificata *dell'European Heart Rhythm Association (mEHRA)* che rispetto alla classificazione tradizionale *EHRA,* introdotta nel 2007,[35] suddivide ulteriormente la classe II, in due distinte sottoclassi in base all'entità della limitazione funzionale.[36] Questa classificazione, non è definitiva, ma deve subire una rivalutazione continua durante il follow up, in quanto rappresenta uno strumento utile per guidare le future strategie terapeutiche.

Tabella 1: classificazione modificata EHRA per la valutazione della gravità dei sintomi in pazienti affetti da fibrillazione atriale

Classe mEHRA	Gravità dei sintomi	Descrizione
1	Assenti	La FA non provoca sintomi
2a	Lievi	I sintomi non interferiscono con le normali attività quotidiane
2b	Moderati	Il paziente riferisce fastidio
3	Severi	I sintomi interferiscono con le normali attività quotidiane
4	Invalidanti	Le attività quotidiane sono interrotte

Fonte: Elaborazione dell'autore basata su "2024 ESC Guidelines for the management of Atrial Fibrillation"

L'anamnesi è seguita da un attento *esame obiettivo* che deve essere orientato sia alla ricerca di segni clinici che possano confermare la presenza dell'aritmia, sia alla ricerca delle sue possibili conseguenze. Dunque, oltre che valutare la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e l'asimmetria dei polsi periferici, è utile indirizzare la ricerca verso segni di sovraccarico emodinamico quali edemi declivi, turgore delle giugulari e rantoli polmonari e segni di disfunzione miocardica quali soffi valvolari e variazioni di intensità del primo tono cardiaco.

Nel sospetto di FA, in tutti i pazienti è raccomandato eseguire un tracciato di superficie della durata di almeno trenta secondi o un ECG a 12 derivazioni[37] in cui verrà ricercata l'assenza delle onde P, l'eventuale presenza di onde f e l'irregolarità degli intervalli R-R.

Gli *esami di laboratorio* (emocromo completo, elettroliti plasmatici, creatinina sierica, funzionalità epatica, TSH, glicemia e/o emoglobina glicata) sono volti a identificare alterazioni metaboliche, endocrinologiche ed elettrolitiche che costituiscono dei fattori precipitanti l'insorgenza dell'aritmia.

Un esame cardine nella valutazione iniziale, secondo quanto affermato dalle linee guida ESC del 2024, è rappresentato *dall'ecocardiogramma Transtoracico (TTE)* che viene eseguito quando le informazioni che è possibile ottenere da questo esame influenzano le scelte terapeutiche future. Questa metodica di imaging permette di valutare le dimensioni dell'atrio di sinistra, la frazione d'eiezione, la funzione diastolica e sistolica ventricolare, la presenza di cardiomiopatie e/o ipertrofia ventricolare. Tuttavia, qualora sia necessaria una migliore valutazione dell'auricola di sinistra volta alla ricerca di un trombo, o qualora sia necessario eseguire procedure di cardioversione (CVE) in pazienti con FA di durata superiore alle 24-48 ore, pianificare procedure di ablazione (per le quali la presenza del trombo costituisce una controindicazione) o studiare meglio la funzione e la struttura delle valvole cardiache, l'esame cardine è costituito *dall'ecocardiogramma Transesofageo (TEE)*, che ha una migliore accuratezza diagnostica rispetto al TTE nel definire l'anatomia atriale e nel ricercare trombi nell'auricola di sinistra.

Al termine della valutazione preliminare che ha permesso di effettuare diagnosi, è possibile eseguire un *monitoraggio ECG continuo con Holter cardiaco*, per indagare maggiormente la presenza di fibrillazione atriale parossistica. In merito a quest'ultima, la diagnosi rappresenta una delle principali sfide nella pratica clinica, in quanto gli episodi

parossistici sono spesso intermittenti e possono non essere presenti al momento del primo inquadramento clinico, ciò riduce la sensibilità del normale iter diagnostico basato sull'ECG a 12 derivazioni e richiede sistemi di monitoraggio elettrocardiografico prolungato. La scelta della metodica di monitoraggio dipende dalla frequenza dei sintomi, dal rischio clinico del paziente e dalla probabilità pre-test di malattia.[38] Nei pazienti con episodi frequenti, ad esempio, può essere sufficiente utilizzare dei sistemi di monitoraggio di breve durata come l'holter cardiaco delle 24-48 ore, mentre nei pazienti con episodi poco frequenti si possono utilizzare registratori ECG esterni (patch monitor, event recorder) o, nei casi selezionati, loop recorder impiantabili. Ciò consente una registrazione più prolungata che aumenta la probabilità di identificare una forma parossistica soprattutto nei pazienti con elevato sospetto clinico o con precedente ictus ischemico criptogenetico, principale complicanza associata alla fibrillazione atriale. Nell'ambito dello screening della FA, si possono, inoltre, utilizzare dei dispositivi basati su un elettrocardiogramma monocanale o sulla fotopletismografia, come smartwatch e sensori portatili. Inoltre, recentemente sono stati sviluppati degli algoritmi di calcolo basati sull'intelligenza artificiale, che studiano dettagliatamente il fenotipo aritmico della FA, distinguendo la forma parossistica da altre aritmie.[1,39]

Tali metodiche di monitoraggio non sostituiscono bensì coadiuvano il ruolo dell'ECG, che rimane centrale nella conferma della diagnosi.[1]

Per un ulteriore approfondimento diagnostico, l'indagine si avvale di altri esami strumentali quali la *cardio RM,* la *TC coronarica*, nel sospetto di una coronaropatia, la *TC e/o la RMN encefalica,* nel sospetto di embolismo ischemico di origine cardiaca, o di esami laboratoristici quali il dosaggio dei *marcatori flogogeni (PCR) e marcatori di lesione cardiaca (Tn e NT-proBNP)*. Questi esami potrebbero essere utili nell'ulteriore stratificazione del paziente e nell'effettuare la migliore scelta terapeutica.

1.6 Gestione terapeutica

1.6.1 Il protocollo AF-CARE

La gestione clinica della fibrillazione atriale prevede un modello assistenziale integrato e centrato sul paziente che si basa su un processo decisionale multidisciplinare volto all'adozione di una strategia terapeutica adeguata alle caratteristiche cliniche ed individuali del paziente.[1] Le nuove linee guida ESC del 2024 hanno introdotto il

protocollo AF-CARE che ha ampliato il precedente protocollo ABC, ponendo un'attenzione particolare sulla gestione delle comorbidità e dei principali fattori di rischio. In questo nuovo modello, viene incrementata la centralità del follow-up e della rivalutazione periodica della patologia.

C-Management delle comorbidità e dei principali fattori di rischio

La FA è influenzata da numerose condizioni cliniche che provocano un rimodellamento atriale di natura strutturale ed elettrica. Ne deriva che un controllo ottimale di tali patologie riduce l'occorrenza di episodi aritmici e migliora l'efficacia delle strategie di controllo del ritmo, nonché riduce il rischio cardiovascolare e la progressione della patologia. Tra le principali patologie coinvolte, si ricordano:[1]

-l'*ipertensione:* provoca rimaneggiamenti strutturali quali ipertrofia ventricolare sinistra, dilatazione dell'atrio sinistro ed un incremento della fibrosi atriale. Si raccomanda pertanto, l'utilizzo di farmaci di prima linea come ACE-inibitori o Sartani al fine di ottenere un adeguato controllo pressorio e ridurre il rischio di recidiva dopo cardioversione (elettrica o farmacologica) e/o ablazione.

-Lo *Scompenso cardiaco:* provoca un rimodellamento atriale che favorisce l'insorgenza della FA, la quale a sua volta, precipita e peggiora l'insufficienza cardiaca. È necessario, dunque, ottimizzare il trattamento sulla base del fenotipo clinico correlato alla frazione di eiezione.

-il *diabete mellito:* conduce a stress ossidativo, alterazioni metaboliche e infiammazione cronica. È dunque consigliato il raggiungimento di un adeguato target glicemico ed il controllo ottimale dell'HbA1c (emoglobina glicata).

-l'*obesità:* è uno dei più importanti fattori di rischio modificabili. Le linee guida raccomandano una riduzione ponderale del 10% nei soggetti sovrappeso ed obesi, eventualmente raggiungibile con la chirurgia bariatrica (proponibile con un BMI maggiore o uguale a 40 kg/m^2)[2] al fine di ridurre l'infarcimento adiposo del tessuto atriale.

-l'OSAS: provoca un aumento del tono simpatico ed un rimodellamento atriale. La migliore gestione consiste nell'utilizzo di dispositivi di erogazione a pressione positiva quali la CPAP. Questa terapia potrebbe migliorare il mantenimento del ritmo sinusale e

ridurre le recidive di FA; tuttavia, sarebbero necessari degli studi randomizzati per confermare ulteriormente questo aspetto, data la ridotta disponibilità di risultati attualmente presenti.
-Si raccomanda inoltre un cambiamento delle abitudini e dello stile di vita, introducendo un programma quotidiano personalizzato di attività aerobica, interrompendo l'abitudine tabagica e riducendo o azzerando il consumo di Alcool.

A-Terapia anticoagulante

Un'aritmia cardiaca come la FA, che induce stasi ematica, aumenta il rischio di eventi cardio embolici, dovuti alla neoformazione di piccoli trombi che possono localizzarsi in diverse porzioni del tessuto miocardico atriale, come ad esempio a livello dell'auricola di sinistra. Ciò aumenta il rischio di eventi ischemici transitori, ictus ischemico e disseminazione degli emboli in diversi distretti arteriosi. In tutti i pazienti va quindi valutato il profilo di rischio tromboembolico ed emorragico dei pazienti al fine di stabilire la corretta decisione sulla terapia anticoagulante. Il principale strumento utilizzato per identificare e stratificare il profilo di rischio tromboembolico è rappresentato dal CHA_2DS_2VASc, che è stato aggiornato dalle più recenti linee guida ESC 2024, nelle quali il sesso femminile(sex category) non è più considerato un fattore di rischio necessario e sufficiente che permette di instaurare una terapia anticoagulante, ma un possibile modificatore del rischio di fibrillazione atriale in presenza di ulteriori fattori, pertanto è stata introdotta la nuova classificazione CHA_2DS_2-VA.[1] Le decisioni terapeutiche sono influenzate dal punteggio ottenuto con questo sistema di stratificazione:

-Se il punteggio del CHA_2DS_2-VA è pari a 0, le linee guida affermano che, tranne in alcuni casi selezionati, non è indicata la terapia anticoagulante orale cronica, sebbene il rischio debba essere continuamente rivalutato.

-Se il punteggio del CHA_2DS_2-VA è pari ad 1, la terapia anticoagulante deve essere *considerata* orientando la decisione sulle caratteristiche cliniche ed individuali del paziente.

-Se il punteggio del CHA_2DS_2-VA è pari o superiore a 2, poiché il rischio di eventi tromboembolici è particolarmente elevato, la terapia anticoagulante è *raccomandata*.

Tabella 2: punteggio CHA_2DS_2VA per la stratificazione del rischio tromboembolico nei pazienti con fibrillazione atriale

C	Insufficienza cardiaca congestizia	1
H	Ipertensione arteriosa	1
A_2	Età>75 anni	2
D	Diabete	1
S_2	Pregresso Ictus, TIA, tromboembolia	2
V	Vasculopatia	1
A	Età compresa tra 65 e 74 anni	1
	Punteggio massimo	**8**

Fonte: Elaborazione dell'autore basata su "2024 ESC Guidelines for the management of Atrial Fibrillation"

In aggiunta a ciò, vi sono delle condizioni cliniche quali amiloidosi cardiaca o cardiomiopatia ipertrofica che comportano un rischio tromboembolico aumentato che può essere sottostimato dal punteggio e che necessita quindi di intraprendere una terapia anticoagulante indipendentemente da quest'ultimo.

Le opzioni terapeutiche principali sono rappresentate da anticoagulanti diretti (*DOACs*) o antagonisti della vitamina K (*warfarin-VKA).*

Gli anticoagulanti diretti costituiscono la prima scelta terapeutica nei pazienti privi di valvole meccaniche o stenosi mitralica moderata/severa e comprendono farmaci inibitori del fattore Xa come Apixaban, Edoxaban e Rivaroxaban, e farmaci inibitori diretti della trombina come il Dabigatran. Si è visto che questi farmaci sono associati ad una riduzione del rischio di ictus emorragico del 50% ed una diminuzione del rischio combinato di ictus e di embolismo sistemico del 19%.[40] Inoltre, i DOACs evidenziano una significativa riduzione degli eventi emorragici intracranici, sebbene si registri un parziale incremento del rischio di sanguinamenti gastrointestinali (eccetto per Apixaban e Dabigatran a dosaggio di 110 mg b.i.d). Inoltre, mentre gli antagonisti della vit.K richiedono un monitoraggio routinario dell'INR, il quale deve mantenersi nel range terapeutico compreso tra 2-3, i DOACs richiedono un controllo della creatinina sierica e della funzione renale stimata tramite la formula di Cockroft-Gault.[41] Infatti, nei pazienti con

insufficienza renale cronica, è necessario ridurne la dose o considerare la sospensione del farmaco.

Nei pazienti con stenosi mitralica severa o in portatori di protesi valvolari meccaniche è indicato l'utilizzo di anticoagulanti antagonisti della vitamina K (VKA).[1] Tra questi, il warfarin ha dimostrato di ridurre il rischio di ictus del 64%.[42]

Parallelamente alla valutazione del rischio tromboembolico, occorre valutare il rischio emorragico, con l'obiettivo di identificare e correggere i fattori di rischio modificabili, anziché sospendere la terapia che previene l'ictus. La review sistematica PCORI, analizzando 38 studi differenti sui sistemi di valutazione di rischio emorragico nella fibrillazione atriale, ha dimostrato la superiorità del modello HAS-BLED su tutti gli altri sistemi nel predire il rischio emorragico, sebbene con una forza di evidenza moderata.[43]

Ciò è confermato ulteriormente, dalle ultime linee guida ESC 2024, in cui si afferma che un singolo punteggio ottenuto dall'HAS-BLED, nonostante possa aiutare a stabilire la corretta terapia, non può di per sé impedire l'introduzione di una terapia anticoagulante, la quale deve essere considerata principalmente sulla base dei fattori di rischio modificabili e non modificabili dei pazienti.

Nell' HAS-BLED si valutano:

- Presenza di ipertensione non controllata (SBP>160 mmHg);
- Anomalie della funzione renale e/o epatica (dialisi, trapianto, Cr/s 200 mcmol/L, cirrosi, bilirubina>2 ULN, AST/AST/ALP>2 ULN);
- Pregresso rischio emorragico o ischemico;
- Predisposizione al sanguinamento;
- INR labile (solo se il paziente assume VKA)
- Età (anziani estremamente fragili o >65 anni)
- Uso di farmaci, come antiaggreganti piastrinici o FANS e/o abuso di alcolici.

Nei pazienti con rischio emorragico elevato sono indicate delle rivalutazioni più stringenti in quanto il rischio può modificarsi nel tempo.[44]

R-Riduzione dei sintomi mediante il controllo della frequenza e del ritmo

L'obiettivo del trattamento terapeutico consiste non soltanto, nel ripristino del ritmo sinusale, ma è volto a determinare una risoluzione dei sintomi, migliorando la qualità

della vita dei pazienti ed impedendo la progressione verso forme persistenti di FA. L'approccio terapeutico, frutto di una decisione multidisciplinare condivisa, è influenzato da fattori legati alla natura, alla durata e alla intensità dei sintomi e da caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche, nonché dalla presenza di cardiopatie strutturali, dilatazione atriale e funzione ventricolare. La corretta gestione terapeutica permette una riduzione delle ospedalizzazioni e quindi dei costi della spesa sanitaria. L'approccio classico impiega farmaci per il controllo della frequenza cardiaca (che permette anche il sollievo dai sintomi) e farmaci per il ripristino del ritmo sinusale, nonché l'applicazione di approcci interventistici come l'ablazione transcatetere.[1]

Controllo della Frequenza

Nella maggior parte dei pazienti stabili, Il target terapeutico nel controllo della frequenza prevede una strategia permissiva con frequenza a riposo <110 battiti/minuto.[1,45] Un target più stringente può essere necessario nel caso in cui il paziente presenti dei sintomi persistenti o un peggioramento dello scompenso.[1]

In prima istanza sarebbe necessario identificare e correggere le cause precipitanti l'aritmia tra cui: l'ipertiroidismo, l'anemia e l'ipossia. Tuttavia, in acuto, nel paziente instabile emodinamicamente è da preferire la cardioversione elettrica urgente.

I farmaci di prima linea nel controllo della frequenza sono rappresentati dai beta bloccanti. Questi farmaci agiscono da antagonisti dei recettori B1 adrenergici presenti a livelli del nodo A-V. Attraverso questa inibizione, i beta bloccanti mediano un effetto dromotropo negativo e aumentano il periodo refrattario delle cellule miocardiche. Di conseguenza la frequenza ventricolare si riduce. In genere, si prediligono farmaci antagonisti selettivi dei recettori B1 piuttosto che antagonisti non selettivi che potrebbero espletare la loro azione anche sui recettori B2 adrenergici. Questi sono presenti anche a livello della muscolatura liscia bronchiale e una loro inibizione rischierebbe di precipitare un'eventuale broncocostrizione, rendendone difficile l'utilizzo nei pazienti asmatici o con BPCO.

I Beta bloccanti utilizzati comprendono:

-Il bisoprololo: richiede un'unica somministrazione giornaliera al dosaggio di 1,25-20mg.

-Il metoprololo tartrato: richiede un dosaggio di 25-100 mg due volte/die.

-Il nebivololo: viene somministrato alla dose di 2,5-10 mg una volta al giorno.[1]

Nel caso vi siano limitazioni all'utilizzo dei precedenti farmaci, è possibile utilizzare Calcio- antagonisti non diidropiridinici o la digossina. La decisione terapeutica è guidata dalla FEVS (Frazione di eiezione ventricolare Sinistra), ottenuta attraverso un'attenta valutazione ecocardiografica. In particolare, se la FEVS è > al 40%, possono essere utilizzati i calcio antagonisti non diidropiridinici quali Diltiazem o Verapamil o, se questi non sono ben tollerati, sono controindicati o insufficienti per ottenere un adeguato controllo della frequenza, può essere considerato l'impiego della digossina. Se, invece, la frazione di eiezione è ≤ al 40% i calcio antagonisti non diidropiridinici sono controindicati per via del loro effetto inotropo negativo ed è possibile considerare l'impiego della digossina (da sola o in associazione con il beta bloccante), o dell'Amiodarone (come farmaco di terza linea) per via endovenosa, utilizzato solamente nei pazienti con grave disfunzione ventricolare, con un'ipotensione importante o instabilità emodinamica che limita l'utilizzo di altri farmaci, o quando i farmaci prima elencati sono controindicati.[1] La digossina rallenta la conduzione attraverso il nodo A-V, soprattutto a riposo, ed è indicata nel controllo della frequenza della fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare. Tuttavia, è necessario titolarne la dose considerando la frequenza cardiaca del paziente, la creatinina sierica, l'età, il peso e possibili interazioni con altri farmaci, in quanto i livelli plasmatici elevati sono associati a tossicità e a esiti sfavorevoli. Qualora il controllo sulla frequenza con la singola terapia sia insufficiente, è possibile considerare un'associazione farmacologica o, se quest'ultima dovesse essere inefficace**,** l'ablazione transcatetere del nodo A-V con l'impianto di un pacemaker monocamerale destro o biventricolare.[1,2]

Controllo del ritmo

Le strategie terapeutiche che mirano al ripristino del ritmo sinusale sono fortemente influenzate dalla stabilità emodinamica del paziente.

Nei pazienti emodinamicamente instabili, il controllo del ritmo è ottenuto mediante cardioversione elettrica, una procedura che prevede l'erogazione di uno shock bifasico di 200 j attraverso il posizionamento antero-posteriore o antero-laterale delle piastre nel paziente previamente anestetizzato.

Nei pazienti emodinamicamente stabili, è possibile eseguire una cardioversione farmacologica, utilizzando farmaci antiaritmici di classe Ic quali la Fleicanide ed il Propafenone, controindicati nei pazienti con cardiopatie strutturali significative, scompenso cardiaco, ipertrofia ventricolare importante, o in quelli con disturbi della conduzione (blocco di branca e sindrome di Brugada).[1,2] Negli studi che hanno analizzato l'effetto di questi farmaci, la conversione a ritmo sinusale a 3-4 ore con fleicanide orale è stata osservata nel 58-68% dei pazienti, contro circa il 18-29% con placebo, mentre negli studi che hanno analizzato la risposta al propafenone, la conversione a 3 o 4 ore è stata riportata nel 45-57%, contro circa il 17-29% con placebo.[2] In pazienti debitamente selezionati affetti da fibrillazione atriale parossistica, è possibile adottare la strategia pill in the pocket, in cui fleicanide e propafenone vengono autogestiti direttamente dal paziente.[46] L'amiodarone è invece il farmaco antiaritmico preferito nella cardioversione farmacologica dei pazienti con HFrEF o con cardiopatie strutturali rilevanti. A differenza dei farmaci descritti precedentemente, quest'ultimo è associato ad una conversione a ritmo sinusale più lenta che generalmente avviene nell'arco di 8-24 ore. Prima di somministrare i farmaci ad azione antiaritmica è necessario un adeguato monitoraggio elettrocardiografico per evidenziare quadri come torsione di punta o allungamento del tratto QTc, che rappresenta un importante effetto collaterale dell'amiodarone, nonché valutare la funzionalità epatica e renale ed il panel elettrolitico; infatti, bisogna sempre correggere eventuali squilibri idroelettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesemia), prima di effettuare le procedure di cardioversione farmacologica.[1]

Naturalmente, al fine di ridurre o azzerare il rischio di eventi trombo embolici post procedurali, il controllo del ritmo non deve essere eseguito senza prima stabilire una corretta gestione terapeutica antitrombotica. I farmaci anticoagulanti più comunemente impiegati nella prevenzione di questi eventi sono i DOACs, che vengono preferiti rispetto ai VKA. Tuttavia, non sempre la terapia anticoagulante viene anteposta all'esecuzione di una cardioversione per ridurre il rischio trombotico, ma il determinante principale che orienta la gestione terapeutica è un limite soglia temporale. Infatti, come sancito dalle recenti linee guida ESC del 2024, la cardioversione immediata precoce può essere eseguita, senza un periodo di pregressa terapia anticoagulante, solo in presenza di episodi aritmici dalla durata inferiore alle 24 ore. Per tutti gli altri episodi di durata maggiore è necessario far precedere alla CVE un periodo di terapia anticoagulante di 3 settimane che

dovrà essere continuata, a seguito del ripristino del ritmo sinusale post-procedurale, per un periodo stabilito in base al punteggio del CHA_2DS_2-VA:

-CHA_2DS_2-VA=0: è preferibile prolungare la terapia anticoagulante nelle 4 settimane successive alla procedura.

-CHA_2DS_2-VA ≥2: si esegue una terapia anticoagulante a lungo termine.

Nel caso in cui, la compromissione emodinamica del paziente fosse così importante da richiedere un intervento precoce e quindi da impedire l'introduzione di una terapia anticoagulante precedente, è preferibile eseguire un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di un trombo intracardiaco.[1]

Le linee guida europee recenti hanno accettato uniformemente una finestra temporale più prudente passando dal limite delle 48 ore al limite delle 24 ore per l'esecuzione di una cardioversione precoce, in quanto diversi studi osservazionali hanno riscontrato eventi embolici anche entro le 48 ore e talvolta, il momento in cui iniziano i sintomi riferiti dal paziente non coincide con l'effettivo inizio dell'episodio aritmico, in quanto gli episodi sono all'inizio asintomatici o paucisintomatici.[48,49]

E- Rivalutazione clinica

In quanto patologia progressiva, nella FA il rischio tromboembolico e/o emorragico, i sintomi e le condizioni cliniche del paziente variano nel tempo, rendendo le precedenti scelte terapeutiche inadeguate. Il trattamento deve quindi essere sottoposto ad una continua rivalutazione. Una prima rivalutazione è indicata circa sei mesi dopo la presentazione iniziale e successivamente dopo un anno. È necessaria ogniqualvolta si verifichi un cambiamento delle condizioni emodinamiche dei pazienti o nei soggetti fragili con insufficienza renale cronica o recente modifica terapeutica.[1]

Risulta estremamente utile ripercorrere tutti i passaggi procedurali dell'AF-CARE, in particolare l'esecuzione di un TEE e rivalutare l'efficacia delle strategie terapeutiche nel controllo della frequenza e del ritmo e l'aderenza alla terapia anticoagulante. Infine, è importante sottolineare che il pattern parossistico non riduce il rischio tromboembolico, dunque, la gestione della terapia anticoagulante non deve essere unicamente influenzata dalla frequenza o dalla breve durata degli episodi aritmici, ma stabilita in base al rischio

tromboembolico individuale e proseguita anche dopo un efficace controllo del ritmo sulla base del punteggio del CHA_2DS_2-VA.[1]

1.6.2 Ablazione Trans-catetere

Talvolta, nonostante una corretta gestione dei pazienti, non è possibile raggiungere l'obiettivo prefissato, rendendo necessario il ricorso all'ablazione transcatetere (ATC) il cui razionale consiste nell'isolamento elettrico delle vene polmonari.[1,2]

È una procedura raccomandata nella FA parossistica o persistente sintomatica per ridurre il peso della sintomatologia, il rischio di recidive e la progressione dell'aritmia (classe I, livello A).[1] Inoltre, nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica sintomatica, l'ablazione transcatetere può essere proposta come terapia di prima linea, purché la decisione sia uniformemente condivisa dal team multidisciplinare (classe I, livello A) ed il paziente sia stato adeguatamente informato.[1] L'ablazione trans catetere fornisce importanti vantaggi rispetto alla semplice terapia antiaritmica. Nei pazienti con FA parossistica trattati in prima istanza mediante crioablazione transcatetere, gli studi hanno evidenziato una progressione a FA persistente dell'1,9% contro il 7,4% di progressione che è stata evidenziata con l'utilizzo di soli farmaci antiaritmici.[50] Nonostante gli innumerevoli vantaggi, le procedure ablative non sono esenti da rischi. Le complicanze si verificano in circa 2,5-8% dei casi e variano a seconda dell'esperienza del centro e delle caratteristiche del paziente.[51]

Le principali complicanze includono:[51]

- Ictus o TIA
- Tamponamento cardiaco
- Stenosi delle vene polmonari
- Paralisi del nervo frenico
- Fistola atrio-esofagea, rara ma potenzialmente fatale

È consigliato intraprendere una terapia anticoagulante orale ininterrotta con VKA o con DOAC almeno 3 settimane prima della procedura che dovrà essere poi proseguita, secondo le linee guida ESC del 2024, per almeno 2 mesi dopo l'ablazione in tutti i pazienti, indipendentemente dal rischio basale. Successivamente, la sua prosecuzione dipende dal punteggio ottenuto nel CHA_2DS_2VA. Se l'ablazione trans catetere fallisce,

può essere considerata un'ablazione chirurgica o procedure ibride che prevedano un approccio epicardico chirurgico e un approccio endocardico trans catetere. Nonostante l'ablazione transcatetere sia considerata una procedura sicura, prima della sua esecuzione è consigliabile ricercare delle condizioni che possano aumentare il rischio per il paziente e che perciò ne controindicano l'esecuzione. Una controindicazione assoluta è la presenza di un trombo nell'atrio sinistro o nell'auricola di sinistra, poiché i cateteri impiegati nella procedura potrebbero dislocare il trombo o provocare il distacco di un embolo. Dunque, prima dell'ablazione e, nei pazienti a rischio, vengono eseguiti gli esami strumentali principali (TTE, TEE, ICE, cardio-TC) per escludere la presenza di trombi intracavitari. Ulteriori condizioni che richiedono una gestione personalizzata o il rinvio della procedura comprendono un'infezione sistemica attiva, l'impossibilità di effettuare una terapia anticoagulante orale peri-procedurale, accessi venosi non praticabili, sanguinamento attivo e gravi comorbidità che rendono l'intervento eccessivamente rischioso. È dunque fondamentale che il team multidisciplinare riesca sempre ad analizzare il rapporto rischio-beneficio di un paziente per definirne la candidabilità ad una procedura interventistica come l'ablazione transcatetere.[1,51]

1.7 Ablazione a campi elettrici pulsati (PFA) e altre procedure ablative

L'ablazione trans catetere (ATC) costituisce una procedura interventistica non chirurgica ad oggi molto utilizzata ed efficace per il controllo del ritmo nei pazienti con FA.[1,2]
Dal punto di vista procedurale, tale metodica utilizza dei cateteri ablatori introdotti per via intravenosa attraverso i quali viene erogata un'energia in grado di creare lesioni circonferenziali sulle strutture cardiache bersaglio che interrompe la conduzione elettrica tra le vene polmonari e l'atrio sinistro.[1,8]
Nel corso degli anni, l'ablazione transcatetere ha subito un'incessante evoluzione, passando dall'impiego di fonti di energia termica allo sviluppo di metodiche di più recente introduzione come l'ablazione mediante campi elettrici pulsati (PFA), una nuova tecnica ablativa che consente di ottenere l'isolamento elettrico delle vene polmonari, riconosciute come il sito più frequentemente responsabile dell'origine dell'impulso

aritmico, con l'obiettivo di aumentare la selettività del trattamento e ridurre il danneggiamento delle strutture extra cardiache circostanti.[52]

1.8 Principali tecniche ablative

Una delle tecniche ablative più diffuse ed utilizzate nel trattamento della FA è rappresentata dalla Radiofrequenza (RFA). Essa si basa sull'erogazione di una corrente alternata ad alta frequenza (350-500 kHz) all'interfaccia tra l'elettrodo del catetere ed il tessuto. L'incremento termico generato dalla corrente produce una lesione cellulare attraverso la denaturazione proteica intracellulare e una distruzione irreversibile delle membrane cellulari. Nell'ambito di questa procedura, si sono diffusi dei cateteri irrigati che hanno consentito di erogare livelli energetici più elevati, ottenendo delle lesioni più profonde e riducendo l'occorrenza di complicanze come la formazione di coaguli carbonizzati.[52]

Parallelamente, la *Crioablazione* si è imposta come procedura ablativa, soprattutto per l'isolamento delle vene polmonari. Questa metodica genera una lesione cellulare attraverso l'applicazione di temperature estremamente basse che provocano il congelamento del tessuto sia extracellulare che intracellulare. Tale meccanismo d'azione, oltre a presentare un buon profilo di efficacia e sicurezza nell'ablazione della fibrillazione atriale, è associata ad un minor rischio di complicanze tromboemboliche rispetto alla RFA.[52]

Oltre alle sorgenti energetiche tradizionali impiegate nella radiofrequenza e nella crioablazione, sono state ricercate altre fonti energetiche che possano essere ugualmente impiegabili nell'isolamento delle vene polmonari. Tra queste, particolare rilevanza è associata alle *microonde*, che provocano un danno termico sfruttando il calore prodotto per attrito o per irraggiamento.[52] Gli *ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU),* rappresentano un'altra metodica ablativa in grado di provocare lesioni più profonde, che tuttavia viene sempre meno impiegata a causa della correlazione del suo impiego con numerosi effetti collaterali, tra cui la paralisi del nervo frenico e le fistole atrio-esofagee. Recentemente sono stati introdotti anche dei cateteri in grado di erogare energie laser mediante un generatore ottico sotto visione endoscopica che concentra l'erogazione di energia alcuni millimetri al di sotto dell'endocardio e produce necrosi tissutale attraverso

l'azione del calore. I sistemi laser più innovativi utilizzano un sistema di guida motorizzato che consente di applicare energie laser continue a 360 gradi, aumentando le procedure che consentono l'isolamento al primo passaggio (first-*pass isolation, FPI) e* riducendone la durata.[52]

1.8.1 Ablazione mediante campi elettrici Pulsati (PFA)

La PFA è una procedura ablativa interventistica recentemente introdotta che ha mostrato risultati particolarmente promettenti ed efficaci nell'isolamento delle vene polmonari. A differenza, delle tecniche ablative convenzionali quali la radiofrequenza e la crioablazione che producono la necrosi del tessuto miocardico mediante un meccanismo termico, la PFA effettua un meccanismo definito *Elettroporazione* in quanto utilizza campi elettrici pulsati (*PFE)* per indurre un'alterazione selettiva della permeabilità della membrana cellulare attraverso la formazione di nanopori. L'effetto biologico dell'ablazione è influenzato dall'intensità del campo elettrico che quando supera un certo valore soglia, provoca una perdita permanente dell'integrità e dell'omeostasi cellulare producendo morte cellulare irreversibile a carico dei cardiomiociti. Una peculiarità importante di questa metodica ablativa è la sua selettività tissutale. I differenti tessuti biologici presentano infatti una diversa suscettività all'elettroporazione. I cardiomiociti sono le strutture cellulari che si sono dimostrate più suscettibili all'elettroporazione e quindi caratterizzate da un valore soglia del campo elettrico relativamente più basso rispetto alle strutture tissutali circostanti. Ciò consente di preservare maggiormente la conformazione architetturale di alcune componenti non miocardiche presenti all'interno dell'area ablata, quali vasi sanguigni e strutture nervose e di ridurre gli effetti collaterali nei tessuti extra cardiaci circostanti, quali l'esofago ed il nervo frenico.[54,55]

La strategia d'ablazione più comunemente adottata nella metodica PFA origina come approccio "Single-shot" per poi essere affiancata recentemente dalle piattaforme point by point. Questa procedura si basa sull'impiego di cateteri multipolari progettati per adeguare la propria conformazione all'anatomia dell'antro delle vene polmonari e distribuire l'impulso uniformemente su tutto il tessuto circonferenziale all'ostio.[56] Questa caratteristica riduce il numero di applicazioni, in termini di erogazioni ed impulsi, necessarie ad ottenere l'isolamento elettrico delle vene polmonari, rispetto alle metodiche

ablative convenzionali in cui il catetere doveva essere continuamente riposizionato punto per punto per ledere l'intera circonferenza dell'ostio venoso. Tale approccio può ridurre i tempi operatori, la complessità della procedura, il numero di manipolazioni intracardiache e l'operatore dipendenza. Tuttavia, occorre precisare che l'efficacia della metodica dipende dall'adattabilità dei diversi dispositivi alle varianti anatomiche dell'ostio polmonare che può presentarsi particolarmente ampio o ovalizzato.[55,56] Di conseguenza, sono stati progettati dei dispositivi conformabili e regolabili come i cateteri a configurazione pentaspline, cateteri circolari a loop variabile, balloon in basket o a loop fisso, in grado di adattarsi alle diverse morfologie atriali e indurre l'elettroporazione irreversibile del tessuto miocardico. La diversa morfologia dei dispositivi influenza il numero di rotazioni e riposizionamenti richiesti durante l'elettroporazione per ottenere un isolamento completo.[55]Al fine di ottimizzare l'erogazione dell'energia, i sistemi impiegati nella PFA sono dotati di strumenti che attraverso l'analisi dell'impedenza, ossia della resistenza incontrata dall'impulso elettrico nel passaggio dal catetere al tessuto miocardico, consentono di valutare la prossimità degli elettrodi alla porzione di tessuto bersaglio e di ottenere un posizionamento più preciso del catetere.[57]

Tra le innumerevoli applicazioni della PFA, è centrale il suo impiego nel trattamento della fibrillazione atriale parossistica, nella quale l'isolamento elettrico delle vene polmonari costituisce il principale target ablativo.[52] In merito a ciò, risultati particolarmente incoraggianti sono emersi dai primi studi clinici che hanno suggerito un elevato profilo di sicurezza associato ad un alto tasso di efficacia correlato all'impiego di tale procedura in pazienti affetti da FA parossistica. In particolare, studi prospettici multicentrici come IMPULSE, PEFCAT E PEFCAT II hanno dimostrato un isolamento durevole delle vene polmonari ottenuto mediante tale procedura nel 64,5% dei pazienti e l'assenza di recidive di FA dopo un anno nel 78,5% dei pazienti.[52,59] Un ulteriore studio prospettico multicentrico che ha valutato il profilo di efficacia e sicurezza della PFA per l'isolamento delle vene polmonari è il PULSED-AF Trial i cui risultati hanno dimostrato un successo quasi totale nell'isolamento acuto delle vene polmonari e un'assenza di recidive ad un anno nel 69,5% dei pazienti con fibrillazione atriale parossistica. Si è osservata, inoltre, una riduzione dei tempi procedurali rispetto alle metodiche tradizionali (58 minuti nella FA parossistica).[52,61] Anche lo studio MANIFEST-PF, includendo pazienti con FA parossistica, FA persistente e persistente long standing, ha evidenziato una durata media

della procedura di 65 minuti con un tasso di successo nell'isolamento delle vene polmonari pari al 99,9%.[52,62]

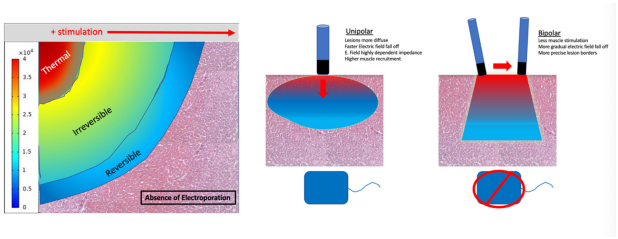


Figura 2: Principi biofisici di PFA. A sinistra, relazione tra intensità del campo elettrico e distanza dell'elettrodo nell'esecuzione dell'elettroporazione. A destra, confronto tra configurazione bipolare e unipolare nell'erogazione dell'impulso: la configurazione unipolare crea lesioni più diffuse con un campo elettrico che si disperde più rapidamente; la configurazione bipolare rende le lesioni più precise e confina meglio il campo elettrico. Fonte: Hagai Yavin et al, Contemporary Trends in Pulsed Field Ablation for the Cardiac Arrhythmias, Journal of Cardiovascular Development and Desease,2024. Riprodotta sotto licenza CC BY 4.0.

1.8.1.1 Il mappaggio elettroanatomico nella PFA

I dispositivi di prima generazione impiegati nell'ablazione a campo pulsato, sono stati concepiti come sistemi "single-shot" guidati esclusivamente dalla fluoroscopia e dall'ecocardiografia intracardiaca. Recentemente sono stati introdotti dei sistemi di *mappaggio elettroanatomico tridimensionale (3D-EAM)* che hanno consentito di migliorare la precisione procedurale riducendo l'applicazione della fluoroscopia.[63] Il razionale dell'impiego della mappatura elettroanatomica consiste nel ricostruire un'immagine tridimensionale dettagliata delle camere cardiache, dell'atrio sinistro e degli osti delle vene polmonari, consentendo la localizzazione spaziale in continuo dei cateteri e la navigazione degli stessi verso i tessuti bersaglio**.** Il monitoraggio spaziale dei cateteri può essere ottenuto attraverso l'impiego di diverse tecnologiche di localizzazione basate su un campo magnetico, su un campo elettrico basato sull'impedenza oppure su sistemi ibridi di localizzazione**.** L'integrazione del mappaggio elettroanatomico alle procedure di ablazione a campo pulsato permette di eseguire l'intera procedura, combinando le ricostruzioni anatomiche tridimensionali con le informazioni elettriche ottenute dagli elettrocardiogrammi endocavitari eseguiti durante l'ablazione. Si ottengono così numerosi EGM che consentono di costruire mappe elettroanatomiche caratterizzate dalle coordinate spaziali delle lesioni ablative e da informazioni elettriche quali ampiezza del voltaggio e tempo di attivazione locale (LAT, local Activation time).[63,64] Inoltre, la possibilità di monitorare durante l'intera procedura la posizione del catetere limita il ricorso alla fluoroscopia e dunque l'esposizione alle radiazioni ionizzanti sia per il

paziente che per l'operatore.[65] Gli strumenti di mappaggio possono effettuare una valutazione preliminare dell'attività elettrica del tessuto miocardico, costruendo delle mappe elettroanatomiche della porzione che subirà l'applicazione di campi elettrici pulsati. Queste mappe vengono confrontate con quelle costruite in seguito all' erogazione dell'impulso al fine di verificare l'effettivo isolamento delle vene polmonari e di identificare aree di conduzione residua in cui l'isolamento è stato incompleto. Tale peculiarità rende più selettive le successive applicazioni.[63,64]

Una specifica applicazione di questo sistema è costituita dalle mappe di voltaggio che traducono in una rappresentazione grafica l'ampiezza del segnale elettrico registrato sulla superficie endocardica. Ad ogni segnale viene attribuito un codice colore a seconda del voltaggio rilevato: le aree ad alto voltaggio, corrispondenti alle regioni sane del tessuto miocardico vengono rappresentate in viola, le aree a basso voltaggio, corrispondenti alle regioni con tessuto cicatriziale o alterato che non conduce l'impulso vengono rappresentate in rosso.[65] Le soglie impostate per definire le diverse regioni cambiano in funzione del tipo di mappaggio e del contesto clinico.[65]

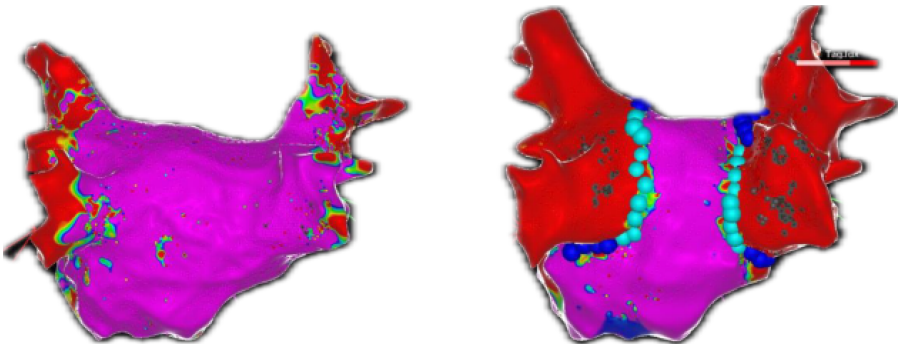


Figura 3: Mappe elettroanatomiche 3D di voltaggio dell'atrio sinistro in proiezione postero-anteriore. A sinistra, mappa pre-ablazione mediante campo elettrico pulsato. A destra, mappa posto ablazione con i cerchi blu scuro e azzurro che indicano le lesioni circonferenziali eseguite per l'isolamento elettrico delle vene polmonari. Fonte: Ruwald MH, Johannessen A, Hansen ML, et al. Focal pulsed field ablation and ultrahigh-density mapping — versatile tools for all atrial arrhythmias? Initial procedural experiences*. J Interv Card Electrophysiol. 2024; 67:99–109. doi: 10.1007/s10840-023-01570-4. Licensed under CC BY 4.0.*

I principali sistemi di mappaggio elettro anatomico comprendono:

-CARTO 3(Biosense Webster): è la principale piattaforma utilizzata durante la PFA.

Il sistema genera un campo magnetico a bassa intensità, attraverso l'applicazione di generatori esterni. I cateteri sono dotati di sensori magnetici localizzati sulla punta, in grado di rilevare l'intensità dei campi magnetici, la quale è inversamente proporzionale alla distanza dalla sorgente. Il sistema calcola, mediante l'uso di algoritmi, l'esatta

localizzazione tridimensionale del catetere.[63] Ciò permette una fedele ricostruzione anatomica dell'atrio sinistro e l'identificazione degli osti venosi. Questo sistema consente di ridurre significativamente l'esposizione alla fluoroscopia ed i tempi di ricostruzione anatomica e di identificare rapidamente eventuali regioni di conduzione elettrica residua senza necessità di sostituire il catetere.[64]

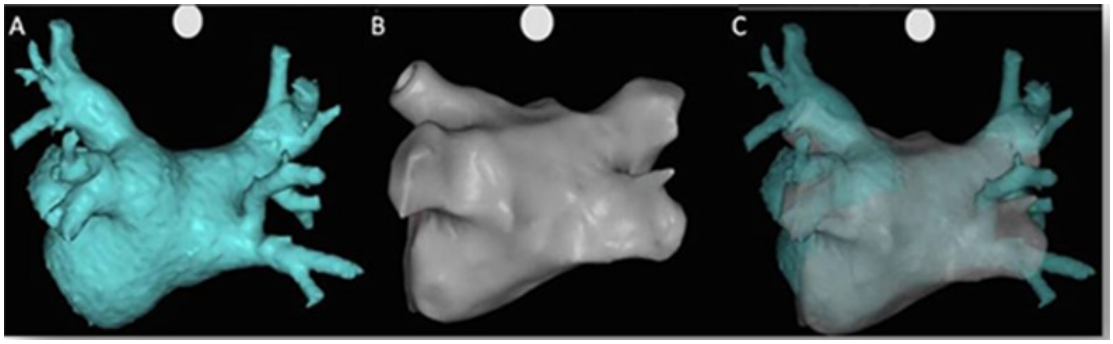


Figura 4: Ricostruzione anatomica dell'atrio sinistro mediante mappaggio. Fonte:Sascha Rolf et al, Electroanatomical mapping of atrial fibrillation:Review of the current techniques and advances, J Atr Fibrillation, 2014.

-EnSite X(Abbott): è un sistema di localizzazione basato sull'impedenza elettrica. I cateteri intracardiaci misurano continuamente le variazioni di impedenza rispetto a un elettrodo di riferimento e le informazioni ottenute vengono rielaborate da specifici algoritmi per determinare l'esatta posizione del catetere all'interno delle camere cardiache. È una piattaforma con una struttura open compatibile con diversi cateteri commerciali utilizzati nei diversi sistemi PFA. Mediante l'acquisizione in continuo di diversi punti elettrici, si ottengono delle mappe con una ricostruzione anatomica dettagliata. Anche questo sistema consente di verificare la presenza di focolai aritmogeni residui e porzioni di tessuto che non hanno subito ablazione e di effettuare un rimappaggio dopo ogni applicazione. Uno studio clinico condotto da Millis e dai suoi collaboratori, ha dimostrato come l'utilizzo del sistema EnSite con il catetere pentaspline PFA migliora la definizione dei margini di isolamento.[64]

-Rhythmia HDx(Boston Scientific): è utilizzato nelle procedure di redo o nei casi complessi, in cui è necessario identificare la corretta distribuzione delle lesioni. Tale metodica adotta un sistema di localizzazione ibrida magnetica ed impendenziometrica, combinando i vantaggi di tutte le procedure. Questo meccanismo di mappaggio trova

impiego nel catetere IntellaMap Orion™ costituito da un cestello espandibile con 64 elettrodi che consentono l'acquisizione contemporanea di un numero elevato di elettrocardiogrammi e di raccogliere diversi punti di mappaggio in tempi relativamente brevi.[65]

1.8.1.2 Cateteri utilizzati nell'ablazione a campi pulsati

I sistemi PFA utilizzano un'ampia varietà di dispositivi:[53]

-Cateteri progettati con integrazione EAM nei quali i sistemi di mappaggio, gli strumenti ablativi ed i sensori di contatto sono contenuti all'interno di un unico dispositivo, ciò evita l'impiego di strumenti separati e riduce i tempi operatori migliorando l'efficacia procedurale.

I principali strumenti che presentano queste caratteristiche sono:

- Catetere circolare a loop variabile, impiegato nel sistema Varipulse (biosense Webster)
- Catetere balloon-in basket: è utilizzato nel sistema Volt (Abbott) che, recentemente, è stato valutato nello studio VOLT CE Mark che ne ha dimostrato l'efficacia nell'isolamento delle vene polmonari, associata a un buon profilo di sicurezza.[6].
- FARAWAVE NAV (catetere pentaspline integrato), impiegato nel sistema Farapulse(Boston scientific).

-Cateteri progettati inizialmente senza integrazione del mappaggio:

- Farawave (catetere pentaspline), primo catetere sviluppato per la piattaforma Farapulse.
- Catetere circolare a loop fisso, impiegato nel sistema PulseSelect (Medtronic).

L'integrazione del mappaggio migliora la visualizzazione dell'antro delle vene polmonari e influenza sia i parametri della procedura che gli outcome.[53]

1.8.1.2.1 Catetere circolare a loop variabile-sistema Varipulse

È un catetere circolare con 10 elettrodi disposti radialmente che eroga 3 treni di impulsi bipolari-bifasici da 1,8 kV in 20 secondi e che presenta strumenti e sistemi tecnologici che consentono di stimare il grado di contatto tra gli elettrodi del catetere e il tessuto miocardico attraverso la misurazione dell'impedenza elettrica.[53] Grazie a tale misurazione si verifica l'adeguatezza del contatto prima dell'erogazione dell'impulso, contribuendo a ottenere una distribuzione più uniforme del campo elettrico e a migliorare l'efficacia della procedura. Il catetere è provvisto, inoltre, di un sensore magnetico per effettuare l'integrazione al sistema di mappatura elettroanatomica.[53] Infatti, viene impiegato nel sistema Varipulse, una piattaforma progettata per essere completamente integrata con il sistema di mappaggio elettro-anatomico CARTO 3. La piattaforma comprende il catetere a loop variabile, il generatore TRUPULSE ed il sistema CARTO 3.[68] Lo studio ADMIRE Pivotal Trial rappresenta uno dei primi studi prospettici multicentrici che ha evidenziato la valenza clinica del catetere circolare a loop variabile, riconducibile ad una riduzione delle recidive ad un anno pari al 75,4% e una riduzione dell'impiego della fluoroscopia (il 25% delle procedure è stato eseguito interamente senza l'utilizzo della fluoroscopia).[52,68]

1.8.1.2.2 Catetere pentaspline- Sistema FaraPulse

Il catetere a configurazione pentaspline FARAWAVE è stato inizialmente ideato come privo di integrazione EAM, questa formulazione si è successivamente evoluta nella versione integrata con un sensore magnetico che consente la mappatura elettroanatomica (FARAWAVE NAV).[53] È un catetere costituito da quattro elettrodi disposti su ciascuno dei cinque bracci flessibili (spline) che possono assumere delle configurazioni geometriche differenti per adattarsi all'anatomia dell'atrio sinistro.[53] In particolare, il catetere si può presentare nelle configurazioni basket o flower. Nella prima, le spline assumono una conformazione tridimensionale simile ad un cestello che si adatta maggiormente alla struttura dell'ostio delle vene polmonari. Nella seconda, invece, il catetere subisce una maggiore apertura circonferenziale e le spline si appiattiscono verso l'esterno, consentendo di raggiungere una porzione più prossimale ed antrale rispetto alla

configurazione a cestello.[64] Gli elettrodi sono deputati all'erogazione di 5 treni di impulsi bipolari-bifasici da 1,8-2 kV in 2,5 secondi.[53]

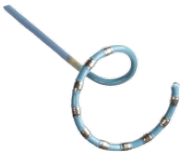
Questa tipologia di dispositivo è utilizzato nel sistema Farapulse che è stato analizzato nello studio randomizzato ADVENT,[69,70] il quale ha confrontato tale sistema con la tradizionale ablazione termica mediante radiofrequenza o crioablazione in soggetti con fibrillazione atriale parossistica refrattaria alla terapia farmacologica, dimostrando il raggiungimento dell'endpoint primario in termini di efficacia e di sicurezza nel 73,3% dei pazienti sottoposti a PFA contro il 71,3% dei pazienti sottoposti ad ablazione termica.[52] Lo studio ha mostrato, inoltre come la metodica PFA ha ridotti in maniera significativa i tempi procedurali (105,8 minuti con PFA rispetto ai 123,1 minuti con ablazione termica), a fronte però di una maggiore durata della fluoroscopia nel gruppo PFA (21,1 minuti) rispetto al gruppo di controllo (13,9 minuti nel gruppo con ablazione termica).[52]

1.8.1.2.3 Catetere Balloon-in Basket-sistema VOLT

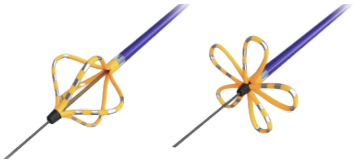
È un catetere a palloncino espandibile costituito da 8 spline in nitinolo con 8 elettrodi che erogano impulsi elettrici bipolari-bifasici da 1,7-1,345 kV sincronizzati con l'onda R.[53] La sua espansione avviene mediante iniezione di soluzione fisiologica o di una miscela di soluzione fisiologica e mezzo di contrasto. Anche questa tipologia di catetere è dotata di sensori magnetici per l'integrazione del mappaggio elettro- anatomico[53] che lo rende compatibile con il sistema di mappaggio tridimensionale EnSite X e trova applicazione nel sistema Volt.[52] Una delle principali innovazioni ottenute con questo sistema è la capacità di poter selezionare fronti d'onda a bassa tensione al fine di evitare lesioni neurologiche permanenti in tutte le procedure in cui non è possibile evitare la stimolazione del nervo frenico.[52] La sua valenza clinica è stata analizzata dallo studio prospettico multicentrico VOLT CE Mark nel quale sono stati trattati con ablazione a campi elettrici pulsati 146 pazienti di cui il 70% affetto da fibrillazione atriale parossistica. Durante lo studio è stata analizzata l'efficacia acuta nell'isolamento delle vene polmonari, che è stata ottenuta nel 98,6% dei pazienti, confermando l'utilità del sistema nel raggiungere una PVI completa.[67]

1.8.1.2.4 Catetere circolare a loop fisso- sistema PulseSelect

È un dispositivo ideato inizialmente senza integrazione EAM ed è costituito da 9 elettrodi fissi distribuiti lungo un'ansa circolare del diametro di 25 mm capace di erogare 4 impulsi elettrici da 1,4-1,5 kV sincronizzati con l'onda R.[53] Viene utilizzato nel sistema di ablazione transcatetere PulseSelect che realizza la strategia ablativa single-shot, riducendo il numero di applicazioni per ottenere l'isolamento delle vene polmonari.



Catetere circolare a loop variabile



Catetere Pentaspline



Catetere Balloon in basket



Catetere circolare a loop fisso

Figura 5: le diverse tipologie di catetere prima descritte. Fonte: Compagnucci P, D'Angelo L, Volpato G, Parisi Q, Cipolletta L, Valeri Y, et al. Electroanatomic mapping integration in pulsed field ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a head-to-head comparison of workflow and outcomes. Heart Rhythm. 2026;23(4): S185-S186. doi: 10.1016/j.hrthm.2026.03.1545.

1.8.2 Complicanze della PFA

Come affermato in precedenza, l'elevata selettività tissutale della PFA consente di preservare maggiormente tessuti adiacenti alle vene polmonari e particolarmente suscettibili al danno termico come l'esofago ed il nervo frenico, i quali, in seguito all' applicazione delle metodiche classiche di ablazione possono presentare complicanze come fistole atrio-esofagee e paralisi del nervo frenico.[52,53] Inoltre, la PFA a differenza delle metodiche termiche, non provoca una considerevole denaturazione proteica né eventi di carbonizzazione tissutale, queste caratteristiche consentono una migliore e più rapida guarigione delle cavità cardiache, riducendo il rischio di complicanze a lungo termine.[52] Numerosi studi sperimentali preclinici su modelli suini hanno indagato l'insorgenza di tali complicanze, confrontando gli esiti ottenuti nelle procedure di

radiofrequenza con quelli presenti nell'ablazione a campi pulsati. I risultati prodotti hanno dimostrato un'occorrenza significativamente minore di fistola esofago-polmonare o ulcera esofagea in seguito a trattamento con ablazione a campi pulsati rispetto alla radiofrequenza[71] e la persistenza della conduzione dell'impulso del nervo frenico dopo qualche minuto dell'erogazione della corrente nelle vene polmonari.[72] Nell'ambito degli effetti che l'ablazione esplica sul sistema nervoso autonomo, la PFA potrebbe esercitare una neuromodulazione selettiva nei confronti dei plessi gangliari autonomici cardiaci coinvolti sia nella fase di innesco che di mantenimento della fibrillazione atriale. In particolare, la corrente erogata riduce l'attività autonoma neurovegetativa mediante una mitigazione delle risposte vagali.[52] Infine, uno studio preclinico condotto da F.M. Witkampff ed i suoi collaboratori ha confrontato l'elettroporazione irreversibile della PFA e l'ablazione mediante radiofrequenza indagando, come endpoint primario, la possibilità di ridurre l'entità delle stenosi sulle vene polmonari, una possibile complicanza dell'ablazione. Questo studio, pur evidenziando una simultanea riduzione del diametro delle vene polmonari nelle due procedure, ha constatato che durante il follow-up nei pazienti sottoposti a PFA si assiste ad un ripristino del diametro normale delle vene polmonari.[52,72]

Nonostante la PFA presenti un elevato profilo di sicurezza in merito all'insorgenza delle complicanze precedentemente analizzate, alcuni studi hanno rilevato l'insorgenza di complicanze specifiche. Ad esempio, la corrente erogata durante l'ablazione può provocare un vasospasmo coronarico transitorio, soprattutto quando l'erogazione dell'impulso viene effettuata in prossimità delle arterie coronarie.[74] Il registro MANIFEST 17K ha evidenziato come la PFA possa essere responsabile di emolisi intravascolare che, nella maggior parte dei casi è clinicamente silente e non provoca nefropatie post procedurali o insufficienza renale acuta.[75] Ne deriva che il danno renale associato alla PFA è una conseguenza multifattoriale influenzata sia dall'entità dell'emolisi intravascolare che dalla predisposizione individuale del paziente, dal numero di applicazioni effettuate e dall'energia complessivamente erogata durante la procedura.[76]

Le lesioni cerebrali silenti costituiscono ulteriori complicanze riscontrabili in seguito all'applicazione di campi pulsati. Tuttavia, si è visto che il rischio neurologico è fortemente influenzato dal tipo di catetere impiegato, dall'ingresso accidentale di aria, dagli scambi attraverso la guaina e dalle tecniche procedurali.[77]

2 Materiali e metodi

2.1 Razionale

La commercializzazione dei sistemi per l'isolamento delle vene polmonari con tecnologia PFA ha assistito, seppur nel suo breve quinquennio di storia, al rapido affacciarsi sul mercato di metodiche differenti finalizzate a migliorare il profilo di efficacia e sicurezza dell'ablazione. In origine le piattaforme di ablazione erano sprovviste di integrazione col mappaggio elettroanatomico, necessitando di una guida fluoroscopica. Data la lunga esperienza delle aziende del settore, il primo upgrade di valore delle metodiche è stato rappresentato dall'integrazione dei cateteri ad elettroporazione con i sistemi di mappaggio elettroanatomico. In questo scenario di rapido cambiamento, la Clinica di Cardiologia ed Aritmologia è riuscita ad usufruire di tutte le metodiche e dei loro sviluppi. Nasce quindi tale studio con l'obiettivo di analizzare l'impatto dell'integrazione elettroanatomica nel workflow, nella sicurezza e nell'efficacia dell'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale.

Lo studio condotto è di natura retrospettiva osservazionale. L'obiettivo dello studio è valutare e confrontare sicurezza, fattibilità ed efficacia a medio-lungo termine dell'ablazione transcatetere della FA con tecnologia PFA senza e con integrazione dei sistemi di mappaggio elettroanatomico mediante cateteri dal design single-shot. Lo studio ha rispettato le normative vigenti a livello nazionale e internazionale, gli standard istituzionali e la Dichiarazione di Helsinki per gli standard etici. Ciascun paziente ha fornito il consenso informato scritto prima dell'esecuzione della procedura.

2.2 Popolazione dello studio

Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti affetti da fibrillazione atriale parossistica afferiti alla Clinica di Cardiologia ed Aritmologia degli ospedali riuniti di Ancona e trattati con ablazione transcatetere mediante tecnologia ad elettroporazione con catetere

dal design single-shot dotato o non dotato di integrazione con sistema di mappaggio elettroanatomico.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi:

- Gruppo A: pazienti con FA parossistica sottoposti ad ablazione transcatetere con integrazione del sistema di mappaggio elettroanatomico;
- Gruppo B: pazienti con FA parossistica sottoposti ad ablazione transcatetere senza integrazione del sistema di mappaggio elettroanatomico.

Le piattaforme prese in esame sono: Varipulse (Biosense Webster), VOLT (Abbott Medical) e FARAWAVE NAV (Boston scientific) per il gruppo A e PulseSelect (Medtronic) e FaraPulse (Boston scientific) per il gruppo B.

2.3 Iter procedurale e Follow-up

A ciascuno dei pazienti è stata effettuata un'attenta valutazione anamnestica e laboratoristica pre-procedurale ed un approfondito esame obiettivo, seguito da un elettrocardiogramma ed un ecocardiogramma transtoracico. In seguito, è stato eseguito un ecocardiogramma transesofageo(TOE) per escludere la presenza di trombi in auricola sinistra ed è stata effettuata una valutazione preventiva della terapia anticoagulante in atto per adeguarne la gestione alle linee guida della pratica clinica: nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K, l'intervento è stato eseguito mantenendo l'International normalized ratio in range terapeutico(2-3), mentre nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, la dose mattutina è stata omessa il giorno stesso della procedura. La terapia anticoagulante orale è stata ripristinata in seguito ad un buon controllo dei processi emostatici post procedurali.

Le procedure sono stata eseguite in anestesia generale o in sedazione profonda ed effettuate da operatori esperti nell'esecuzione di ablazione transcatetere per la fibrillazione atriale.

Primo step della procedura prevede il repere di accessi vascolari, vene femorali, mediante la tecnica di Seldinger ecoguidata. Tramite tali accessi avviene la strumentazione dei cateteri diagnostici, la sonda ICE, la guida necessaria alla puntura transettale.

La puntura transettale viene quindi eseguita secondo la tecnica standard sotto guida fluoroscopica e con l'ausilio della guida ecocardiografica intracardiaca. Garantito

l'accesso all'atrio sinistro si avanza al suo interno il catetere da mappaggio ablazione mediante cui si esegue l'isolamento delle vene polmonari applicando plurimi polsi di PFA all'antro delle vene polmonari tramite i cateteri one-shot. In caso di catetere integrato con mappaggio elettroanatomico, la ricostruzione della geometria della camera cardiaca avviene contestualmente all'applicazione delle lesioni PFA in ogni singola vena. Se ritenuto necessario dall'operatore, foci extrapolmonari sono stati target dell'ablazione. Al termine dell'ablazione, il corretto isolamento delle vene polmonari viene controllato eseguendo il pacing dall'ostio delle vene polmonari e documentando il blocco in uscita dell'attività elettrica polmonare.

La procedura si esegue in regime di terapia anticoagulante, intrapresa successivamente alla cannulazione delle vene femorali ed antagonizzata al termine della procedura stessa. Una volta tornati al domicilio i pazienti hanno eseguito visite di follow-up presso la Clinica di Cardiologia ed Aritmologia a distanza di 3, 6 e 12 mesi dalla procedura, oltre alla documentazione del ritmo cardiaco mediante Holter ECG a 3, 6 e 12 mesi dalla procedura recapitati alla Clinica mediante il servizio di telemedicina.

2.4 Endpoint dello studio

Lo studio analizza le metodiche sotto il profilo della sicurezza, della fattibilità e dell'efficacia a medio-lungo termine. Gli endpoint di sicurezza sono costituiti dall'assenza di complicanze peri-procedurali e post procedurali (24h post-procedura). In termini di fattibilità i due gruppi sono stati analizzati in merito alle tempistiche procedurali ed alle metriche di ablazione (erogazioni applicate, first pass-isolation, radioesposizione, etc.). L'efficacia della procedura viene stimata mediante curva di sopravvivenza libera da malattia (recidiva di fibrillazione atriale).

2.5 Analisi statistica

La distribuzione normale delle variabili continue è stata valutata mediante il test di Shapiro–Wilk; le variabili con distribuzione normale sono state espresse come media ± deviazione standard (DS), mentre quelle non normali (SD) sono state riportate come

mediana e range di interquartile (IQR). Le variabili categoriali sono state presentate come numero assoluto e percentuale. Per correggere le differenze cliniche tra i due gruppi è stato calcolato un propensity score mediante un modello di regressione logistica multivariata, includendo le variabili (età, sesso, CHA_2DS_2VA score, volume atriale sinistro indicizzato, …) note per la loro associazione con gli esiti dell'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale. Il propensity score 1:1 è stato trasformato logaritmicamente, utilizzando il metodo nearest neighbour senza reinserimento, con supporto comune e calibro fissato 0.05.
I confronti tra i gruppi appaiati sono stati eseguiti, a seconda dei casi, mediante test χ^2, test t di Student o test U di Mann–Whitney. Tutte le analisi statistiche sono state condotte con il software Statistical Package for Social Science (SPSS ® Inc., IBM ®, NY).

3 Risultati

La popolazione sottoposta a propensity score matching comprendeva 346 pazienti, equamente distribuiti tra il gruppo trattato con mappaggio elettroanatomico (EAM, n=173) e il gruppo trattato senza mappaggio (n=173). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi per età (63 [56–69,5] vs 62 [56–68] anni; p=0,459), numero di episodi aritmici nei sei mesi precedenti l'ablazione (1 [0–2] vs 1 [0–1]; p=0,210), punteggio CHA_2DS_2-VA (1 [0–2] in entrambi i gruppi; p=0,840), BMI (25,80 [23,40–27,90] vs 26,00 [23,88–28,09] kg/m²; p=0,416), presenza di scompenso cardiaco con classe NYHA >1 (p=0,590), disturbi della conduzione intraventricolare (p=0,904), frazione di eiezione (60 [55–62,5]% vs 60 [55–64]%; p=0,563) e volume atriale sinistro indicizzato (32 [25–37] vs 31 [25–38] ml/m²; p=0,951). Analogamente, i gruppi non differivano per distribuzione del sesso, ablazione eseguita come terapia di prima scelta, abitudine tabagica, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, filtrato glomerulare <45 ml/min, BPCO, patologie vascolari o coronariche, cardiopatia ipertrofica, cardiopatia dilatativa non ischemica, cardiopatia valvolare, tachicardiomiopatia, ARVD/ALVD, miocardite e OSAS (tutti p>0,05). Per il volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato non erano disponibili risultati comparativi.

La durata mediana della scopia è risultata pari a 11 [7–15] minuti nel gruppo con mappaggio e a 17 [14–20,75] minuti nel gruppo senza mappaggio (p<0,001). Non sono

state rilevate differenze significative per il dose area product, pari rispettivamente a 689,50 [284–1469] e 832,50 [331–1261,25] µGy·m² (p=0,587), né per lo skin-to-skin time, pari a 70 [60–80] e 70 [60–85] minuti (p=0,669). La sedazione profonda è stata utilizzata in 50/173 pazienti (28,9%) nel gruppo con mappaggio e in 16/173 pazienti (9,2%) nel gruppo senza mappaggio (p<0,001).

L'isolamento al primo passaggio è stato ottenuto in 100/105 pazienti (95,2%) nel gruppo con mappaggio e in 126/127 pazienti (99,2%) nel gruppo senza mappaggio, senza una differenza statisticamente significativa (p=0,094). Il touch-up è stato eseguito, rispettivamente, in 9/105 (8,6%) e 1/127 pazienti (0,8%; p=0,006). Il numero mediano di erogazioni è risultato pari a 15 [12–18] vs 8 [8–11] per la vena polmonare superiore sinistra, 15 [12–15] vs 8 [8–9] per la vena polmonare inferiore sinistra, 27 [24,75–30] vs 0 [0–1] per la vena polmonare comune sinistra, 15 [12–17,5] vs 8 [8–10] per la vena polmonare superiore destra e 15 [12–18] vs 8 [8–9] per la vena polmonare inferiore destra (p<0,001 per tutti i confronti). Per la vena polmonare comune destra la mediana era pari a 0 [0–0] in entrambi i gruppi (p=1,000). Il numero totale di erogazioni è risultato pari a 60 [53–66] nel gruppo con mappaggio e a 36 [32–40] nel gruppo senza mappaggio (p<0,001).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza delle singole complicanze procedurali analizzate, comprendenti paralisi del nervo frenico, tamponamento cardiaco, versamento pericardico non tamponante, pericardite, embolismo gassoso, morte, stroke, TIA, spasmo coronarico, complicanze vascolari, complicanze esofagee ed emolisi significativa. La recidiva di fibrillazione atriale dopo i primi due mesi è stata registrata in 10/119 pazienti (8,4%) del gruppo con mappaggio e in 25/140 pazienti (17,9%) del gruppo senza mappaggio (p=0,027).

Tabella 3: Confronto tra ablazione con e senza mappaggio elettroanatomico. EAM=1: gruppo con mappaggio; EAM=0: gruppo senza mappaggio. Le variabili quantitative sono espresse come mediana [Q1-Q3] e le variabili categoriali come n/N (%). I p value derivano dal test U di Mann-Whitney, dal chi-quadrato di Pearson o dal test esatto di Fisher, secondo appropriatezza. NC: non calcolabile per variabile costante; NT: non testato. Il p value dello skin-to-skin time è stato ricostruito dalle frequenze complete dei due gruppi poiché la relativa riga risultava tagliata nell'output SPSS.

Variabile	EAM=1	EAM=0	p value
CARATTERISTICHE CLINICHE E PROCEDURALI			
Età, anni	63 [56-69,5] (n=173)	62 [56-68] (n=173)	0,459
Episodi/parossismi aritmici nei 6 mesi precedenti,	1 [0-2] (n=93)	1 [0-1] (n=130)	0,210
CHA_2DS_2-VA	1 [0-2] (n=173)	1 [0-2] (n=173)	0,840
BMI, kg/m²	25,80 [23,40-27,90] (n=173)	26,00 [23,88-28,09] (n=173)	0,416
HF (NYHA >1)	0 [0-0] (n=164)	0 [0-0] (n=172)	0,590
Conduzione IV (0; 1=BBDx; 2=EASx; 3=BBSx)	0 [0-0] (n=173)	0 [0-0] (n=173)	0,904
Frazione di eiezione,	60 [55-62,5] (n=173)	60 [55-64] (n=173)	0,563
iLVEDV, ml/m²	Non riportato	Non riportato	NT
iLAV, ml/m²	32 [25-37] (n=173)	31 [25-38] (n=173)	0,951
Durata scopia, min	11 [7-15] (n=126)	17 [14-20,75] (n=84)	**<0,001**
Dose area product (DAP), µGy·m²	689,50 [284-1469] (n=156)	832,50 [331-1261,25] (n=136)	0,587
Skin-to-skin time	70 [60-80] (n=155)	70 [60-85] (n=173)	0,669

Variabile	EAM=1	EAM=0	p value
CARATTERISTICHE CATEGORICHE			
Sesso	117/173 (67,6%)	116/173 (67,1%)	0,909
Ablazione come first therapy	21/173 (12,1%)	17/173 (9,8%)	0,492
Fumo	24/173 (13,9%)	24/173 (13,9%)	1,000
Ipertensione	93/173 (53,8%)	90/173 (52,0%)	0,747
Diabete	7/173 (4,0%)	5/173 (2,9%)	0,557
Dislipidemia	93/173 (53,8%)	97/173 (56,1%)	0,666
eGFR <45 ml/min	1/173 (0,6%)	1/173 (0,6%)	1,000
BPCO	2/173 (1,2%)	3/173 (1,7%)	1,000
Patologie vascolari e/o coronariche	20/173 (11,6%)	15/173 (8,7%)	0,373
Cardiopatia ipertrofica	2/173 (1,2%)	1/173 (0,6%)	1,000
Cardiopatia dilatativa non ischemica	2/173 (1,2%)	1/173 (0,6%)	1,000
TachicardioMP	6/173 (3,5%)	4/173 (2,3%)	0,521
Cardiopatia valvolare	4/173 (2,3%)	4/173 (2,3%)	1,000
ARVD/ALVD,	0/100 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
Miocardite,	2/173 (1,2%)	1/172 (0,6%)	1,000
OSAS	13/173 (7,5%)	16/173 (9,2%)	0,561
Deep sedation	50/173 (28,9%)	16/173 (9,2%)	**<0,001**

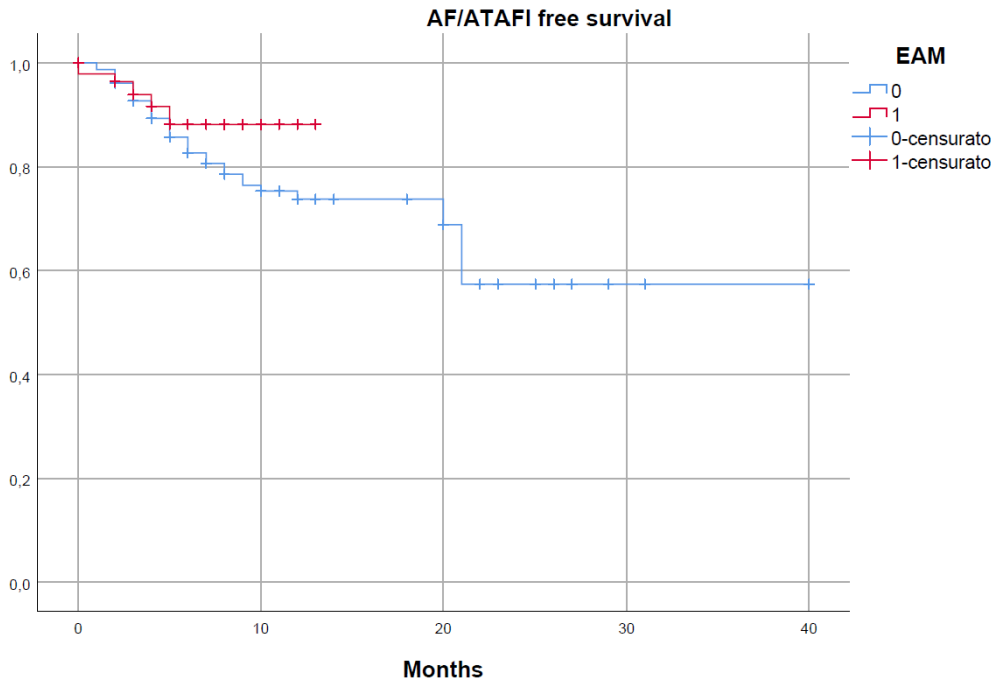
Variabile	EAM=1	EAM=0	p value
ESITI E COMPLICANZE			
Paralisi transitoria del frenico,	1/171 (0,6%)	0/173 (0,0%)	0,497
Paralisi permanente del frenico,	0/171 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
Tamponamento	0/171 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
Versamento non tamponante	0/97 (0,0%)	2/131 (1,5%)	0,509
Pericardite	0/97 (0,0%)	1/131 (0,8%)	1,000
Embolismo gassoso	0/171 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
Morte	0/171 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
Stroke	0/171 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
TIA	0/171 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
Spasmo coronarico	1/171 (0,6%)	0/173 (0,0%)	0,497
Complicanza vascolare	3/171 (1,8%)	2/173 (1,2%)	0,684
Complicanza esofagea	0/171 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
Emolisi significative	0/171 (0,0%)	0/173 (0,0%)	NC
Recidiva di FA dopo 2 mesi	10/119 (8,4%)	25/140 (17,9%)	**0,027**
PARAMETRI DI ISOLAMENTO			
Isolamento al primo passaggio	100/105 (95,2%)	126/127 (99,2%)	0,094

Variabile	EAM=1	EAM=0	p value
Touch-up	9/105 (8,6%)	1/127 (0,8%)	**0,006**
Erogazioni LSPV,	15 [12-18] (n=70)	8 [8-11] (n=126)	**<0,001**
Erogazioni LIPV,	15 [12-15] (n=71)	8 [8-9] (n=126)	**<0,001**
Erogazioni LCPV,	27 [24,75-30] (n=26)	0 [0-1] (n=54)	**<0,001**
Erogazioni RSPV,	15 [12-17,5] (n=92)	8 [8-10] (n=127)	**<0,001**
Erogazioni RIPV,	15 [12-18] (n=92)	8 [8-9] (n=127)	**<0,001**
Erogazioni RCPV,	0 [0-0] (n=51)	0 [0-0] (n=54)	1,000
Totale erogazioni PV,	60 [53-66] (n=93)	36 [32-40] (n=127)	**<0,001**
FOLLOW UP			
Durata	8 [3-12]	4 [3-6]	
Recidive FA	12(8,6%)	33(21,6%)	0,138
RE-DO Procedure	1/12(8,3%)	7/33(21,2%)	**0,032**
Sospensione AAD	3/12(25%)	10/33(30,3%)	0,557

3.1 Sopravvivenza libera da recidiva aritmica

L'analisi di Kaplan–Meier della sopravvivenza libera da recidiva di fibrillazione atriale, tachicardia atriale o flutter atriale (AF/AT/AFL) ha incluso 293 pazienti con dati completi: 140 sottoposti ad ablazione con sistema di mappaggio elettroanatomico (EAM) e 153 trattati senza EAM. Durante il follow-up si sono verificate 12 recidive nel gruppo EAM (8,6%) e 33 nel gruppo senza EAM (21,6%); i pazienti censurati sono stati rispettivamente 128 (91,4%) e 120 (78,4%). La probabilità stimata di sopravvivenza libera da recidiva a 3 mesi è risultata pari al 93,9% nel gruppo EAM e al 92,7% nel gruppo senza EAM; a 6 mesi le corrispondenti stime erano dell'88,1% e dell'82,6%, mentre a 12 mesi erano dell'88,1% e del 73,7%. Nonostante la maggiore sopravvivenza libera da

recidiva osservata nel gruppo EAM, il confronto complessivo tra le curve non ha raggiunto la significatività statistica al test log-rank (χ^2 = 2,199; 1 grado di libertà; p = 0,138). La mediana di sopravvivenza libera da recidiva non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi.



4 Discussione

4.1 Risultati principali

Il presente studio valuta e confronta sicurezza, fattibilità ed efficacia a medio-lungo termine dell'ablazione transcatetere della FA con tecnologia PFA senza e con integrazione dei sistemi di mappaggio elettroanatomico mediante cateteri dal design single-shot. Nel complesso, entrambe le strategie hanno presentato un elevato profilo di sicurezza e un'ottima efficacia procedurale acuta. L'impiego di piattaforme integrate ha mostrato una significativa riduzione del tempo di fluoroscopia, che è risultato pari a 11 [7–15] minuti nel gruppo col mappaggio rispetto a 17 [14–20,75] minuti nel gruppo senza mappaggio (p<0,001). Allo stesso tempo però non è stata riscontrata una differenza significativa né nella durata complessiva della procedura, con un tempo Skin-to-Skin mediano di 70

minuti in entrambi i gruppi, né nell'esposizione radiologica espressa come dose area product (689,50 [284–1469] e 832,50 [331–1261,25] μGy·m² (p=0,587). In termini di efficacia acuta, lo studio ha evidenziato elevate percentuali di first-pass-isolation (FPI), pari al 95,2% nel gruppo col mappaggio e al 99,2% nel gruppo privo del mappaggio, senza una differenza statisticamente significativa(p=0,094). Al contrario, sono emerse delle differenze statisticamente significative nella necessità di touch-up, più frequente nel gruppo con mappaggio (8,6% vs 0,8%; p=0,006) e nel numero di erogazioni che è risultato significativamente maggiore nel gruppo con mappaggio (60 [53–66] vs 36 [32–40]; p<0,001). Per quanto riguarda gli esiti al follow-up, che ha avuto una durata mediana di 8[3-12] nel gruppo con integrazione del mappaggio e 4[3-6] nel gruppo privo di mappaggio, i pazienti sottoposti a tecnologie integrate hanno mostrato una minor frequenza di recidive di fibrillazione atriale (8,6% vs 21,6 %), rispetto al gruppo senza mappaggio, sebbene questa differenza non abbia raggiunto la significatività statistica(p=0,138). La necessità di procedure re-do è risultata significativamente inferiore nelle tecnologie integrate (8,3% vs 21,2 p=0,032). Infine, non sono emerse differenze statisticamente significative nella sospensione della terapia antiaritmica (25,0% vs 30,3%; p=0.557). L'analisi di Kaplan–Meier ha evidenziato un andamento favorevole in merito alla sopravvivenza libera da recidiva aritmica nelle tecnologie integrate, con stime a 3, 6 e 12 mesi rispettivamente del 93,9%, 88,1% e 88,1%, rispetto al 92,7%, 82,6% e 73,7% osservati nei pazienti trattati senza mappaggio. Tuttavia, il confronto complessivo tra le curve di sopravvivenza non ha raggiunto la significatività statistica al test log-rank (p=0,138).

4.2 Sicurezza procedurale

Le complicanze peri e post procedurali e l'insorgenza di eventi avversi sono state complessivamente poco frequenti in entrambi i gruppi studiati. Nel gruppo sottoposto a tecnologie integrate sono stati registrati un caso di spasmo coronarico ed uno di paralisi frenica transitoria.

Risultati analogamente rassicuranti sono stati riportati dallo studio prospettico osservazionale condotto da Krzowski et al, nel quale è stato effettuato un confronto tra la piattaforma VARIPULSE, integrata con il sistema di mappaggio elettroanatomico

CARTO 3 e la piattaforma FARAPULSE utilizzata con guida fluoroscopica. Anche in questo studio non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di sicurezza procedurale tra le due piattaforme.[78] Per quanto riguarda le altre piattaforme incluse nella nostra popolazione, le evidenze disponibili hanno dimostrato dei risultati analoghi, sebbene non si possano direttamente correlare al confronto tra procedure con e senza integrazione del mappaggio, ma vadano considerati come evidenze a supporto della sicurezza delle singole piattaforme. Ad esempio, nel registro multicentrico di Abeln et al, che ha confrontato FARAPULSE E PULSE SELECT in 402 pazienti, gli eventi avversi maggiori sono risultati rari e non statisticamente differenti tra le due piattaforme, verificandosi nello 0,4% e nello 0,6% dei pazienti rispettivamente.[79] Mentre uno studio comparativo Head-to Head che ha incluso pazienti trattati con VARIPULSE, FARAPULSE e VOLT, ha riportato una bassa incidenza di complicanze peri e post procedurali nella coorte trattata con VOLT e ha descritto un favorevole profilo di sicurezza delle piattaforme analizzate.[80]

Dal presente studio emerge che l'endpoint relativo alla sicurezza procedurale è stato raggiunto indipendentemente dall'integrazione ai sistemi di mappaggio elettroanatomico. Tuttavia, è importante sottolineare che l'integrazione del mappaggio non rappresenta l'unico elemento distintivo tra i due gruppi, i quali differiscono anche per conformazione geometrica del catetere, modalità di erogazione dell'energia e workflow procedurale. Dunque, non è possibile confermare con certezza che ci sia una perfetta equivalenza tra le procedure in termini di sicurezza.

4.3 Fattibilità procedurale

4.3.1 Outcome procedurali

I risultati ottenuti evidenziano un beneficio in termini di riduzione del tempo fluoroscopico e dunque della dipendenza dalla guida fluoroscopica per eseguire la procedura ablativa nel gruppo con tecnologie integrate. Ciò non sembra tradursi in una sostanziale alterazione della rapidità procedurale o in una riduzione statisticamente significativa dell'esposizione radiologica espressa in termini di DAP, rendendo questi parametri degli endpoint distinti e non sovrapponibili. Queste evidenze apparentemente

paradossali presentano un razionale logico. Infatti, se da un lato, il tempo necessario alla creazione e all'utilizzo della mappa elettroanatomica e quello necessario al tracciamento delle singole applicazioni potrebbe richiedere un prolungamento della durata procedurale, dall'altro, la fedele ricostruzione anatomica tridimensionale, la visualizzazione in tempo reale del catetere durante la sua navigazione e l'identificazione precoce di gap di conduzione residua potrebbe compensare questo tempo, rendendo la differenza dello skin-to skin time nei due gruppi non statisticamente significativa. Analogamente, la riduzione dell'esposizione fluoroscopica e la dose radiologica complessivamente erogata non sono necessariamente coincidenti, in quanto la prima indica il tempo complessivo in cui il tubo radiogeno è attivo, mentre la seconda esprime la quantità effettiva di energia erogata dal fascio di radiazioni. Procedure con un tempo di fluoroscopia molto lungo potrebbero comportare dosi radiologiche relativamente basse o viceversa. Dunque, una riduzione del tempo fluoroscopico non deve tradursi necessariamente in una riduzione della dose erogata.

Le evidenze disponibili in letteratura risultano coerenti con il presente studio nell'indicare una riduzione della necessità della fluoroscopia nelle procedure che prevedono l'integrazione del mappaggio, mentre sono in parte discordanti per quanto riguarda la durata totale della procedura e la DAP. In particolare, lo studio comparativo real-world condotto da Yogarajah et al, nel quale è stato confrontata la piattaforma VARIPULSE integrata con la piattaforma PULSELECT non integrata, ha mostrato un tempo di fluoroscopia inferiore (8,3 [5,9–11,4] vs 11,4 [10,1–14,0] minuti; p<0,001), un DAP significativamente inferiore (3,4 [1,9–4,6] vs 5,7 [3,3–7,8] Gy·cm²; p<0,001) ed uno Skin-to Skin time più lungo (76,0 vs 67,2 minuti; p<0,001), nelle procedure col mappaggio.[81] Mentre lo studio di Ha et al, nel quale sono stati confrontati tre differenti tecnologie PFA (FARAWAVE, FARAWAVE NAV e VARIPULSE integrato) ha confermato i risultati precedentemente esposti in merito al tempo procedurale ed alla fluoroscopia, ma, in linea con quanto emerso nel nostro studio, non sono state riscontrate differenze significative in termini di DAP(p=0,59).[82] Questi risultati discordanti potrebbero essere influenzati non soltanto dalla presenza dell'integrazione del mappaggio elettroanatomico nelle tecnologie PFA, ma anche dalla estrema eterogeneità delle piattaforme incluse nei due gruppi in termini di geometria, design dei cateteri impiegati, modalità di erogazione dell'energia, workflow procedurali, modalità di imaging, strategie

di navigazione del catetere e protocolli di ablazione. Pertanto, non è possibile eliminare completamente l'influenza del dispositivo utilizzato durante la procedura ablativa sull'effetto del mappaggio elettroanatomico. In aggiunta a ciò, anche fattori operatore-dipendenti quali l'esperienza dell'operatore con la specifica piattaforma e la relativa curva di apprendimento possono aver influenzato gli outcome procedurali.

4.3.2 Metriche di ablazione

I risultati principali e le evidenze presenti in letteratura mostrano come l'efficacia acuta nell'isolamento delle vene polmonari possa essere ottenuta con successo indipendentemente dall'integrazione al mappaggio elettroanatomico, pur evidenziando delle differenze importanti nella modalità con cui l'isolamento viene ottenuto.

Per quanto riguarda l'isolamento al primo passaggio, i nostri risultati sono in linea con lo studio condotto da Krzowski et al, nel quale la piattaforma VARIPULSE integrata mostrava una percentuale di FPI numericamente inferiore rispetto a FARAPULSE (56% vs 76%), ma senza raggiungere una significatività statistica (0,23).[78]

Differenze statisticamente significative sono state invece osservate nel numero di erogazioni necessarie ad ottenere l'isolamento delle vene polmonari e nella necessità di touch up, che si sono mostrati significativamente maggiori nel gruppo col mappaggio. Questi risultati non devono essere interpretati come una minore efficacia acuta delle procedure di ablazione a campo pulsato, ma potrebbero essere attribuiti alla capacità dell'integrazione del mappaggio di localizzare con precisione le applicazioni dell'impulso (così da poter somministrare ulteriori erogazioni per coprire una superficie più ampia di tessuto), di confermare l'effettivo isolamento delle vene polmonari al termine dell'ablazione e di identificare eventuali Gap di conduzione per effettuare una nuova erogazione dell'impulso. Riuscire a visualizzare delle aree con conduzione residua, consente, di conseguenza, a queste piattaforme di aumentare il numero di erogazioni per migliorare l'efficacia procedurale.

Le differenze in termini di numero di applicazioni sono insite nelle diverse piattaforme; mentre FARAPULSE e PULSESELECT adottano protocolli standardizzati (16 erogazioni per vena), per VARIPULSE E VOLT, invece, il numero di erogazioni effettivamente utilizzato risulta maggiormente variabile. Secondo quanto riportato dalla

metanalisi di Bax et al, che ha confrontato differenti studi clinici sull'impiego delle piattaforme PFA integrate e non integrate, per il Varipulse il numero di erogazioni per paziente passava da 48 applicazioni nello studio inspIRE a una mediana di 70 (60,0-84,5) nello studio AdmIRE. Nonostante però il differente numero di applicazioni l'efficacia a medio-lungo termine, in merito alla sopravvivenza libera da aritmia, era sovrapponibile tra i due studi. Allo stesso modo, confrontando gli studi sulla piattaforma FARAPULSE che impiegava il catetere FARAWAVE, la metanalisi ha evidenziato come differenze nel numero di erogazioni non fossero correlate a una maggiore sopravvivenza libera da aritmia. Ne consegue che il maggior numero di erogazioni non si associa necessariamente ad un'efficacia clinica maggiore.[83] Infatti, come verrà analizzato in seguito nella discussione, anche nel presente studio clinico non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera, nonostante il maggior numero di erogazioni e di touch- up presenti nel gruppo con integrazione del mappaggio.

Lo studio condotto dalla metanalisi di Bax et al, ha evidenziato anche come il numero di applicazioni non sia necessariamente equivalente alla dose energetica erogata; infatti, ciascuna piattaforma differisce per geometria del catetere, configurazione degli elettrodi, forma d'onda, durata e numero di impulsi erogati per ogni applicazione.[83] L' interazione tra questi fattori potrebbe influenzare la quantità di energia utilizzata per ottenere l'isolamento. Di conseguenza il confronto diretto del valore numerico delle erogazioni tra piattaforme diverse dovrebbe essere effettuato, tenendo conto della loro eterogeneità intrinseca (lo stesso numero di erogazioni tra due piattaforme non sono necessariamente equivalenti). Ne consegue che il maggior numero di erogazioni riscontrato nel gruppo con mappaggio del presente studio non deve essere interpretato come necessità di una maggiore dose di energia erogata.

In conclusione, sebbene il maggior numero di erogazioni e di touch up presente nel gruppo col mappaggio non debba essere interpretato come indice di una minore efficacia procedurale, non è possibile stabilire con certezza se i dati ottenuti possano essere attribuiti direttamente all'integrazione del mappaggio oppure alle caratteristiche intrinseche delle diverse piattaforme impiegate che influenzano l'intero workflow procedurale. Di conseguenza, ad oggi, tali risultati dovrebbero essere visti alla luce dell'interazione tra protocolli operativi, piattaforme utilizzate, integrazione del

mappaggio elettroanatomico e decisioni prese dall'operatore durante la procedura. Ciò meriterebbe un ulteriore approfondimento negli studi clinici futuri.

Tale interpretazione è ulteriormente supportata da Ha et al., che hanno documentato una marcata eterogeneità nel numero di applicazioni tra differenti sistemi PFA, pur ottenendo il successo acuto dell'isolamento con tutte le piattaforme considerate. In particolare, il numero complessivo di applicazioni risultava pari a circa 60 con Faraview, 39 con Farawave e 22 con Varipulse.[82] La notevole variabilità osservata anche tra sistemi che prevedono l'integrazione del mappaggio rafforza quindi l'ipotesi precedente che il numero di applicazioni e di touch up risulta sia mappaggio-dipendente che protocollo e piattaforma- dipendente.

4.4 Efficacia a medio- lungo termine

Ad una prima valutazione, gli esiti osservati al follow-up sembrano suggerire un potenziale beneficio clinico aggiuntivo dell'integrazione del mappaggio elettroanatomico alle procedure PFA, pur non mostrando un vantaggio uniforme per tutti gli endpoint considerati. In particolare, nella nostra popolazione, l'impiego di tecnologie PFA integrate col mappaggio è risultato associato ad una minore incidenza di recidive di fibrillazione atriale rispetto al gruppo senza mappaggio, sebbene tale differenza non abbia raggiunto la significatività statistica($p=0,138$). Questo risultato trova una possibile spiegazione nel maggior numero di erogazioni e nella maggiore necessità di touch up che hanno caratterizzato le procedure con integrazione del mappaggio elettroanatomico. È possibile, infatti, che l'impiego del mappaggio abbia fornito una più dettagliata valutazione della copertura antrale e abbia permesso di identificare gap di conduzione residua in modo tale da erogare ulteriori impulsi per ottenere un isolamento completo. Quindi il maggior numero di applicazioni e touch up potrebbero aver reso le procedure più complete e durature e di conseguenza, aver ridotto l'incidenza di recidive di FA al follow-up. Questo dato è coerente con la minore necessità di dover eseguire nuove procedure ablative (re-do) nel gruppo col mappaggio. Ciò potrebbe suggerire una maggiore durabilità dell'isolamento ottenuto durante le procedure integrate, riducendo l'esposizione del paziente a ulteriori trattamenti invasivi e, di conseguenza, la possibilità che si verifichino complicanze peri o post procedurali Va sottolineato però che

l'esecuzione di procedure redo non dipende unicamente dalla comparsa di una recidiva aritmica ma anche dalla sintomatologia presentata dal paziente, dalla risposta alla terapia farmacologica e dalla valutazione clinica complessiva. Al contrario, i risultati relativi alla sospensione della terapia antiaritmica non hanno mostrato una differenza significativa tra i due gruppi, suggerendo che l'eventuale beneficio clinico associato al mappaggio elettroanatomico non si traduce necessariamente in una maggiore possibilità di interrompere il trattamento farmacologico.

È interessante considerare come, nonostante la minor incidenza di recidive nei pazienti sottoposti ad ablazione con integrazione del mappaggio elettroanatomico, la durata complessiva della procedura non sia incrementata ma, al contrario, sia risultata sovrapponibile tra i due gruppi. Questi risultati non devono essere per forza in contrapposizione tra loro. Infatti, il tempo procedurale non costituisce una misura della qualità e della durabilità dell'isolamento, ma è invece un indicatore di efficienza del workflow procedurale. Infatti, a parità di tempo procedurale, i protocolli operativi tra i due gruppi sono stati differenti in termini di: durata di esposizione fluoroscopica, impiego del mapping, verifica delle lesioni e numero di applicazioni e touch up. Di conseguenza, anche un tempo procedurale apparentemente più esiguo e non molto lungo, potrebbe aver portare ad un miglior successo dell'ablazione ed a una riduzione delle recidive.

L'analisi dell'efficacia a medio-lungo termine mediante le curve di Kaplan-Meier ha evidenziato un andamento tendenzialmente favorevole all'impiego di procedure di ablazione a campo pulsato integrate col mappaggio. Infatti, mentre nei primi mesi di follow-up, le curve dei due gruppi sono sovrapponibili, con il prolungarsi del periodo di osservazione, queste tendono a separarsi, mostrando una maggiore probabilità di sopravvivenza libera da recidive aritmiche nel gruppo col mappaggio. In questo infatti, dopo un'iniziale diminuzione, la curva si stabilizza intorno all'88%, ciò non avviene nel gruppo senza mappaggio, in cui si osserva una progressiva diminuzione della sopravvivenza libera da recidiva aritmica fino ad attestarsi al 73,7%. Questo andamento potrebbe suggerire che nel medio termine l'integrazione del mappaggio possa apportare un beneficio clinico sulla durabilità dell'isolamento. Tuttavia, in seguito ad un confronto complessivo delle due curve mediante test long-rank, non è emersa una vera significatività statistica tra i due gruppi (χ^2=2,199; p=0,138). Questo significa che non è possibile affermare con certezza che vi sia una superiorità delle strategie integrate col

mappaggio elettroanatomico rispetto a quelle non integrate nella prevenzione delle recidive aritmiche. La mancata significatività potrebbe essere attribuita alla progressiva riduzione dei pazienti a rischio con il prolungarsi del follow-up che riduce la potenza statistica dell'analisi. È possibile notare, infatti, la presenza di dati censurati (pazienti senza recidiva aritmica fino all'ultimo controllo effettuato, per i quali non sono presenti ulteriori informazioni) che richiede ulteriori indagini per poter interpretare adeguatamente i risultati più tardivi delle curve. Sarebbero necessari quindi, follow-up più lunghi e omogenei per verificare se la separazione tra le due curve si mantenga nel tempo e confermare quindi che il beneficio clinico persista anche a lungo termine.

I risultati del presente studio clinico sono in linea con quelli di un recente studio osservazionale condotto su 425 pazienti con FA parossistica, che confrontando differenti sistemi PFA single-shot con o senza integrazione del mappaggio elettroanatomico, non ha evidenziato differenze statisticamente significative nella sopravvivenza libera da tachiaritmie atriali tra le due piattaforme. Tuttavia, durante un follow up mediano di 11 mesi, le due curve di sopravvivenza libera sembrano sovrapponibili e non tendono a separarsi come avviene nel nostro studio clinico, dimostrando una efficacia stimata a 12 mesi pari al 74% in entrambi i gruppi.[53]

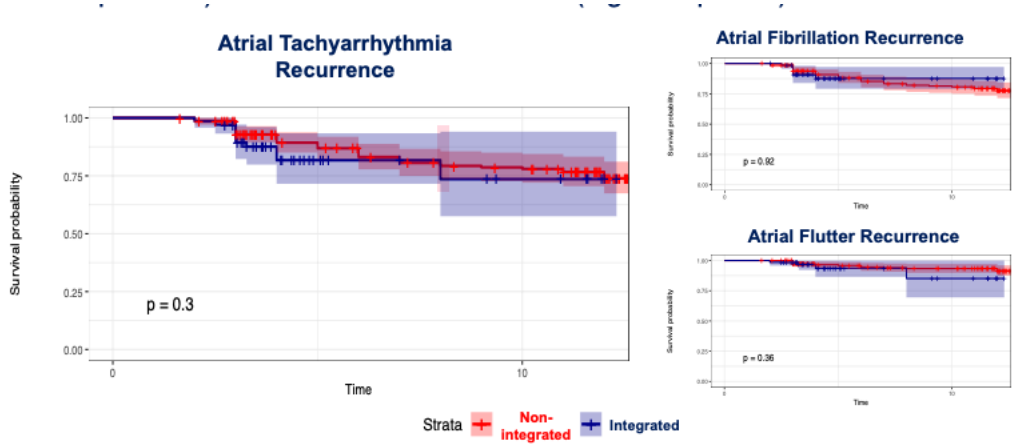


Figure 2. Kaplan–Meier curves of recurrence-free survival from atrial tachyarrhythmias

Figura 6: Curve di Kaplan-Meier. Fonte: Compagnucci P, D'Angelo L, Volpato G, Parisi Q, Cipolletta L, Valeri Y, et al. Electroanatomic mapping integration in pulsed field ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a head-to-head comparison of workflow and outcomes. Heart Rhythm. 2026;23(4): S185-S186. doi: 10.1016/j.hrthm.2026.03.1545.

4.5 Limiti e punti di forza dello studio

Un limite importante è rappresentato dalla natura osservazionale e retrospettiva dello studio clinico che non ha permesso di stabilire con certezza il nesso causale tra i dati osservati e di escludere completamente l'influenza di potenziali fattori di confondimento residuo legato a variabili cliniche e procedurali non misurate o controllate. Infatti, i gruppi oggetto di studio non differiscono soltanto per l'integrazione del mappaggio eletrroanatomico ma anche per l'eterogeneità delle piattaforme impiegate, tra cui le diverse tipologie di catetere impiegato (VARIPULSE, VOLT, FARAWAVE NAV, FARAPULSE E PULSE SELECT) che differiscono per geometria, modalità di erogazione e protocolli operativi. Di conseguenza non è possibile attribuire con certezza le differenze osservate alla sola presenza o assenza dell'integrazione con i sistemi di mappaggio.

Sebbene, l'analisi di Kaplan-Meier abbia tenuto conto dell'eterogeneità della durata mediana del follow-up tra i due gruppi e dei dati censurati, un ulteriore possibile limite è rappresentato dalla mancanza di pazienti osservati oltre il primo anno (13 mesi) nel gruppo con integrazione del mappaggio, rispetto ad alcuni pazienti dell'altro gruppo che sono stati osservati fino a 40 mesi. Infatti, mentre la curva del primo gruppo non presenta ulteriori osservazioni e si arresta a 13 mesi, quella dei pazienti trattati senza mappaggio prosegue più a lungo (fino a circa 40 mesi). Questo rende difficile il confronto delle strategie nel lungo periodo. Pertanto, i risultati ottenuti andrebbero integrati con studi dai follow up più prolungati e omogenei dal punto di vista temporale, per confermare la durabilità dell'isolamento.

Le procedure re-do non possono essere utilizzare per stabilire con certezza l'efficacia procedurale perché possono essere influenzate oltre che dall'occorrenza di un nuovo episodio aritmico anche dalla sintomatologia, dalla risposta ai farmaci e dalle decisioni in merito agli aggiustamenti terapeutici.

Le procedure sono state eseguite da operatori con diversa esperienza e familiarità con ciascuna delle tecnologie analizzate. La curva di apprendimento di ciascun operatore può aver influenzato gli endpoint procedurali come: tempo procedurale, esposizione fluoroscopica e metriche di ablazione. In aggiunta, il gruppo con mappaggio presentava

dei dispositivi introdotti recentemente che potrebbero aver influenzato la curva di apprendimento.

Il più importante punto di forza è il confronto diretto di differenti tecnologie di PFA che ha permesso di studiare e valutare contemporaneamente molteplici aspetti che si sono tradotti in endpoint clinicamente rilevanti.

5 Conclusioni

Allo stato attuale, in una coorte caratterizzata da una maggiore prevalenza di pazienti affetti da fibrillazione atriale parossistica, l'integrazione del mappaggio elettroanatomico nelle procedure di ablazione a campo pulsato offre un vantaggio procedurale, testimoniato da una riduzione dell'esposizione fluoroscopica, senza però provocare un'alterazione del profilo di sicurezza o un allungamento complessivo della durata procedurale. Ciò a fronte però di un maggior numero di erogazioni e una maggiore necessità di touch-up. Nonostante l'analisi di Kaplan-Meier abbia evidenziato un andamento numericamente favorevole nel medio termine in merito alla sopravvivenza libera da recidive aritmiche per le tecnologie integrate, il confronto complessivo delle curve sancisce una certa omogeneità nell'efficacia tra le due strategie. Ciò rende difficile stabilire con certezza la superiorità procedurale delle piattaforme PFA integrate, soprattutto nel lungo periodo. Resta da determinare, mediante studi prospettici, se le procedure guidate dal mappaggio possano migliorare la durabilità dell'isolamento a lungo termine. Infine, sebbene il mappaggio elettroanatomico possa influenzare sia il workflow procedurale che gli outcome clinici, ciò però non consente di attribuire le differenze osservate unicamente all'integrazione della mappatura e quindi non consente di separare il contributo specifico del mappaggio da quello delle differenti piattaforme utilizzate nelle due strategie. Sarebbe necessario quindi condurre ulteriori studi che approfondiscano maggiormente il contributo delle specifiche piattaforme sulle procedure eseguite con integrazione del mappaggio al fine di eliminare le variabili confondenti ed eseguire confronti diretti più conformi alla realtà clinica.

6 Bibliografia

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024 Sep29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.

2. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024 Jan2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.

3. de Bakker JMT, Ho SY, Hocini M. Basic and clinical electrophysiology of pulmonary vein ectopy. Cardiovasc Res. 2002 May;54(2):287-94. doi: 10.1016/S0008-6363(01)00532-6.

4. Lammers WJ, Allessie MA. Pathophysiology of atrial fibrillation: current aspects. *Herz.* 1993 Feb;18(1):1-8. PMID: 7681026.

5. Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Aug25;66(8):943-59. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313.

6. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002 May;54(2):230-46. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00258-4.

7. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.*1999 Nov;82(5):547-54. doi: 10.1136/hrt.82.5.547.

8. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jun10;63(22):2335-45. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.555.

9. Couceiro R, Henriques J, Paiva RP, Antunes M, Carvalho P. Physiologically motivated detection of atrial fibrillation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2017 Jul; 2017:1278-81. doi: 10.1109/EMBC.2017.8037065.

10. Krummen DE, Feld GK, Narayan SM. Diagnostic accuracy of irregularly irregular RR intervals in separating atrial fibrillation from atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2006 Jul15;98(2):209-14. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.088.

11. Petrutiu S, Ng J, Nijm GM, Al-Angari H, Swiryn S, Sahakian AV. Atrial fibrillation and waveform characterization. A time domain perspective in the surface ECG. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2006 Nov-Dec;25(6):24-30. doi: 10.1109/EMB-M.2006.250505.

12. Park J, Lee YS, Lee H, Hwang C, Kim J, Choi EK, et al. Early differentiation of long-standing persistent atrial fibrillation using the characteristics of fibrillatory waves in

surface ECG multi-leads. *Sci Rep.* 2019 Feb26;9(1):2746. doi: 10.1038/s41598-019-38928-6.

13. Chattopadhyay RK, Naing TKP, Vassiliou VS, Matthews GD. Educational case: a 46-year-old woman with palpitations and shortness of breath. Oxf Med Case Reports. 2025 Jun27;2025(6):omae137. doi: 10.1093/omcr/omae137.

14. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021 Feb;16(2):217-21. doi:10.1177/1747493019897870.

15. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Nov;11(11):639-54. doi:10.1038/nrcardio.2014.118.

16. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res.* 2017 Apr28;120(9):1501-17. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

17. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006 Apr;27(8):949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.

18. Caldarola P, De Iaco F, Pugliese FR, De Luca L, Fabbri A, Riccio C, et al. ANMCO-SIMEU consensus document: appropriate management of atrial fibrillation in the emergency department. Eur Heart J Suppl. 2023 May18;25(Suppl D):D255–D277. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad110. PMID: 37213798.

19. Tsai C.T., Lai L.P., Hwang J.J., Lin J.L., Chiang F. T., Molecular Genetics of Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2008 Jul22;52(4):241-50.doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.072.

20. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Duval S, Soliman EZ, Ambrose M, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Heart Rhythm. 2011 Aug;8(8):1160-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038.

21. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: the WHS (Women's Health Study). J Am Coll Cardiol. 2010 May;55(21):2319-27. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.029.

22. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007 Feb6;49(5):565-71. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.

23. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AMS, Madsen JC, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. BMJ. 2012 Nov27;345:e7895. doi: 10.1136/bmj.e7895.

24.Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW, et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015 Aug;17(8):1169-1196. doi: 10.1093/europace/euv202.

25. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.N Engl J Med. 1998 Sep3;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003.

26. Li WJ, Bai YY, Zhang HY, Tang R, Miao CL, Sang CH, et al. Additional ablation of conple: fractionated atrial electrograns after pulnonary vein isolation in patients with atrial fibrillation a neta-analysis. Circ Arrhythnia Electrophysiol. 2011 Apr;4(2):143-8. doi: 10.1161/CIRCEP.110.958405.

27.Nattel S, Dobrev D. Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* .2016 Oct;13(10):575-90. doi: 10.1038/nrcardio.2016.118.

28. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008 Apr;1(1):62-73. doi: 10.1161/CIRCEP.107.754564.

29. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2017;3(5):425-35. doi: 10.1016/j.jacep.2017.03.002.

30.Wheelock KM, Kratz AL, Lathkar-Pradhan S, Najarian K, Gryak J, Li Z, et al. Association between symptoms, affect and heart rhythm in patients with persistent or paroxysmal atrial fibrillation: an ambulatory pilot study. *Am Heart J.*2021 Nov; 241:1-5. doi: 10.1016/j.ahj.2021.06.003.

31.Silberbauer J, Veasey RA, Cheek E, Maddekar N, Sulke N. Electrophysiological characteristics associated with symptoms in pacemaker patients with paroxysmal atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2009 Oct;26(1):31-40. doi: 10.1007/s10840-009-9411-x.

32.Quirino G, Giammaria M, Corbucci G, Pistelli P, Turri E, Mazza A, et al. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables. Pacing Clin Electrophysiol. 2009 Jan;32(1):91-8. doi:10.1111/j.1540-8159.2009.02181.x.

33.Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett ELC. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation. 1994 Jan;89(1):224-7. doi: 10.1161/01.CIR.89.1.224.

34. Ghanbari H, Whibley D, Lehmann HI, Li Z, Kratz A, Clauw DJ, et al. Episodes of atrial fibrillation and symptoms: a temporal analysis. Cardiovasc Digit Health J. 2023 Jul7;4(5):143-8. doi:10.1016/j.cvdhj.2023.06.004.

35.Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2007 Nov;9(11):1006-23. doi: 10.1093/europace/eum191.

36.Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.*2014 Jul;16(7):965-72. doi: 10.1093/europace/eut395.

37. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2018 Jan1;20(1):e1-e160. doi: 10.1093/europace/eux274.

38.Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2017 May;22(3):e12447. doi: 10.1111/anec.12447.

39.Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia MP, Heidbuchel H, Hu YF, Chen LY, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in arrhythmia management: digital medical tools for heart rhythm professionals. Cardiovasc Digit Health J. 2021 Han29;2(1):4-54. doi: 10.1016/j.cvdhj.2020.11.004.

40.Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014 Mar15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

41. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021 Oct9;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065.

42. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007 Jun19;146(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.

43. Sanders GD, Lowenstern A, Borre E, Chatterjee R, Goode A, Sharan L, et al. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review update. Comparative Effectiveness Review No. 214. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Oct. PMID:30480925.

44. Ding WY, Harrison S, Gupta D, Lip GYH, Lane DA. Considerations when choosing an appropriate bleeding risk assessment tool for patients with atrial fibrillation. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):788-91. doi: 10.1111/jth.14738.

45.Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337.

46. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. N Engl J Med. 2004 Dec2;351(23):2384-91. doi: 10.1056/NEJMoa041233.

47.Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. Europace. 2014 Feb;16(2):162-73. doi: 10.1093/europace/eut274.

48. Airaksinen KEJ, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. J Am Coll Cardiol. 2013 Sep24;62(13):1187-92. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.089.

49. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. Ann Intern Med. 1997 Apr15;126(8):615-20. doi: 10.7326/0003-4819-126-8-199704150-00005.

50. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Wells GA, Bennett M, Essebag V, et al. Progression of atrial fibrillation after cryoablation or drug therapy. N Engl J Med. 2023 Jan12;388(2):105-16. doi: 10.1056/NEJMoa2212540.

51. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, Saad EB, Sepehri Shamloo A, Andrade JG, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2024 Mar30;26(4):euae043. doi: 10.1093/europace/euae043.

52. Yavin H, Prasad M, Gordon J, Aksu T, Huang HD. Contemporary Trends in Pulsed Field Ablation for Cardiac Arrhythmias**.** J Cardiovasc Dev Dis**.** 2025 Dec30;12(1):10. doi: 10.3390/jcdd12010010.

53. Compagnucci P, D'Angelo L, Volpato G, Parisi Q, Cipolletta L, Valeri Y, et al. Electroanatomic mapping integration in pulsed field ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a head-to-head comparison of workflow and outcomes. Heart Rhythm. 2026 Apr;23(4): S185-S186. doi: 10.1016/j.hrthm.2026.03.1545.

54. Sullivan AP, Aguilar M, Laksman Z. Pulsed Field Ablation: A Review of Preclinical and Clinical Studies. Bioengineering (Basel). 2025 Mar22;12(4):329. doi: 10.3390/bioengineering12040329.

55. Patil S, Kapa S, Deshmukh AJ. Pulsed field ablation: Biophysical principles and practical considerations in atrial fibrillation treatment. Indian Pacing Electrophysiol J. 2026 Mar-Apr;26(2):103-13. doi: 10.1016/j.ipej.2026.03.006.

56. Reichlin T, Kueffer T, Badertscher P, Jüni P, Knecht S, Thalmann G, et al.; SINGLE SHOT CHAMPION Investigators. Pulsed Field or Cryoballoon Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2025 Apr;17;392(15):1497-1507. doi: 10.1056/NEJMoa2502280.

57. Okumura Y, Watanabe R, Nagashima K, Wakamatsu Y, Byun E, Chen Q et al. In vivo assessment of catheter-tissue contact using tissue proximity indication and its impact on cardiac lesion formation in pulsed field ablation. Heart Rhythm. 2025 Apr;22(4):952-960. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.09.061.

58.Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, Petru J, Funasako M, Cochet H, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 23;74(3):315-26. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.021.

59.Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, et al. Pulsed field ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 1-year outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. JACC Clin Electrophysiol. 2021 May;7(5):614-27. doi: 10.1016/j.jacep.2021.02.014.

60.Verma A, Haines DE, Boersma LVA, Champagne J, Chen S, Packer DL, et al. First-in-human experience and acute procedural outcomes using a novel pulsed field ablation system: the PULSED AF pilot trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022 Jan;15(1): e010168. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010168.

61. Verma A, Haines DE, Boersma LVA, Sood N, Natale A, Marchlinski FE, et al. Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial. Circulation. 2023 May9;147(19):1422–1432. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988.

62.Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, Reichlin T, Neven K, Metzner A, et al. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF). Europace. 2022 Sep1;24(8):1256-66. doi:10.1093/europace/euac050.

63. Kerley RN, Keane D. The Clinical Utility of 3D Electroanatomical Mapping for Atrial Fibrillation Ablation by Pulsed Field Ablation. J Arrhythm. 2025 Nov27;41(6): e70234. doi: 10.1002/joa3.70234.

64. Mills MT, Calvert P, Phenton C, Worthington N, Todd D, Modi S, et al. An approach to electroanatomical mapping with a pentaspline pulsed field catheter to guide atrial fibrillation ablation. J Interv Card Electrophysiol. 2025 Jun;68(4):921-31. doi: 10.1007/s10840-025-01980-6.

65.Rolf S, Hindricks G, Sommer P, Richter S, Arya A, Bollmann A, et al. Electroanatomical mapping of atrial fibrillation: review of the current techniques and advances. J Atr Fibrillation. 2014 Dec31;7(4):1140. doi: 10.4022/jafib.1140.

66. Shaik A, Nguyen T, Lee K, Michaud G, Hanley A**.** Fluoroless Mapping and Ablation With Integration of a Pentaspline Pulsed Field Catheter**.** J Cardiovasc Electrophysiol. 2025 Dec;36(12):3097-103. doi: 10.1111/jce.70097.

67. Tilz RR, Chierchia GB, Gunawardene M, Sanders P, Haqqani H, Kalman JM, et al**.** Safety and effectiveness of the first balloon-in-basket pulsed field ablation system for the treatment of atrial fibrillation: VOLT CE Mark Study 6-month results. Europace. 2025 Mar28;27(4): euaf072. doi:10.1093/europace/euaf072.

68.Reddy VY, Calkins H, Mansour M, Wazni O, De Bortoli L, Biviano M, et al**.** Pulsed field ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: safety and effectiveness in the AdmIRE pivotal trial. Circulation**.** 2024 Oct8;150(15):1174-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070333.

69. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, Whang W, Cuoco FA, Patel C, et al. Pulsed field or conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med. 2023 Nov;389(18):1660-71. doi:10.1056/NEJMoa2307291.

70. Reddy VY, Mansour M, Calkins H, d'Avila A, Chinitz L, Woods C, et al. Pulsed field versus conventional thermal ablation for paroxysmal atrial fibrillation: recurrent atrial arrhythmia burden. J Am Coll Cardiol. 2024 Jul;84(1):61-74. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.001.

71. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, Brose R, Viswanathan R, Buck ED, et al**.** Pulsed field ablation versus radiofrequency ablation: esophageal injury in a novel porcine model. Circ Arrhythm Electrophysiol**.**2020 Mar;13(3): e008303. doi: 10.1161/CIRCEP.119.008303.

72**.** Van Driel VJHM, Neven K, van Wessel H, Vink A, Doevendans PAFM, Wittkampf FHM**.** Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation. Heart Rhythm**.** 2015 Aug;12(8):1838-44. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.05.012.

73. Mansour M, Gerstenfeld EP, Patel C, Natale A, Whang W, Cuoco FA, et al**.** Pulmonary vein narrowing after pulsed field versus thermal ablation. Europace. 2024 Feb1;26(2): euae038. doi: 10.1093/europace/euae038.

74. Reddy VY, Petru J, Funasako M, Kopriva K, Hala P, Chovanec M, et al**.** Coronary arterial spasm during pulsed field ablation to treat atrial fibrillation. Circulation. 2022 Dec13;146(24):1808-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061497.

75. Ekanem E, Neuzil P, Reichlin T, Kautzner J, van der Voort P, Jaïs P, et al**.** Safety of pulsed field ablation in more than 17,000 patients with atrial fibrillation in the MANIFEST-17K study. Nat Med**.** 2024 Jul;30(7):2020-29. doi: 10.1038/s41591-024-03114-3.

76. Mohanty S, Casella M, Compagnucci P, Torlapati PG, Della Rocca DG, La Fazia VM, et al**.** Acute kidney injury resulting from hemoglobinuria after pulsed-field ablation

in atrial fibrillation: is it preventable? *JACC Clin Electrophysiol***.** 2024 Apr;10(4):709-15. doi: 10.1016/j.jacep.2023.12.008.

77. Reinsch N, Futing A, Howel, Bell J, Lin Y, Neven Kars**.** Cerebral safety after pulsed field ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2022 Nov;19(11):1813-18. doi:10.1016/j.hrthm.2022.06.018.

78. Krzowski B, Jabłońska M, Gawlik M, Zaborska-Dworak M, Gawałko M, Marchel M, et al. Perioperative parameters and myocardial necrosis: a real-world comparison of Farapulse and Varipulse. Cardiol J. 2026;33:e00226036. doi:10.5603/cj.106769.

79. Abeln BGS, van der Graaf M, Musat DL, Gunawardene MA, Nair DG, Knight BP, et al. Direct comparison of two commercially available pulsed field ablation systems for atrial fibrillation; procedure characteristics and acute outcomes. J Cardiovasc Electrophysiol. 2025 Aug;36(8):1957-65. doi:10.1111/jce.16761.

80. D'Angelo L, Valeri Y, Campanelli F, Giacomini G, Finori L, Grandin R, et al. Balloon-in-basket vs integrated pentaspline vs variable-loop circular pulse field ablation catheter for atrial fibrillation ablation head to head. Europace. 2026 Jun25;28(Suppl 1):euag105.260. doi:10.1093/europace/euag105.260.

81. Yogarajah J, Hutter J, Kahle P, Tomic M, Lüsebrink M, Hain A, et al. Real-world comparison of variable vs fixed-loop circular pulsed field ablation catheters: acute outcomes including non-pulmonary vein ablation. Heart Rhythm O2. 2025 Aug;6(11):1706-15. doi:10.1016/j.hroo.2025.08.030.

82. Ha FJ, Han HC, Brown AJ, Nerlekar N, Kotschet E. Procedural characteristics and acute outcomes with different pulsed field ablation systems for atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2026 Jun 27. doi:10.1007/s10840-026-02389-5.

83. Bax IN, Bolhuis RE, van der Graaf M, Liebregts M, van Dijk VF, Balt JC, et al. Dosing of single-shot pulsed field ablation systems: a systematic review of efficacy and safety balance. Heart Rhythm. 2026 Sep;23(9):1937-48. doi: 10.1016/j.hrthm.2026.05.025.