



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Ablazione della Fibrillazione Atriale
parossistica e persistente: esperienza
iniziale, in un centro italiano ad alto
volume, mediante tecnica non termica con
elettroporazione
PFA: Pulsed Field Ablation**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Antonio Dello Russo

Tesi di Laurea di:
Riccardo Calligola

Correlatore: Chiar.ma
Dott.ssa Michela Casella

A.A. 2022/2023

Indice

| | |
|--|-----------|
| FIBRILLAZIONE ATRIALE..... | 1 |
| DEFINIZIONE..... | 1 |
| CARATTERISTICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE..... | 1 |
| EPIDEMIOLOGIA..... | 2 |
| FATTORI DI RISCHIO..... | 3 |
| <i>Fattori non modificabili</i> | 3 |
| <i>Fattori modificabili</i> | 4 |
| FISIOPATOLOGIA..... | 6 |
| <i>Innesco</i> | 7 |
| <i>Mantenimento</i> | 8 |
| <i>Progressione</i> | 9 |
| CLASSIFICAZIONE..... | 10 |
| CLINICA..... | 11 |
| DIAGNOSI..... | 13 |
| TERAPIA..... | 16 |
| <i>A-Anticoagulation/ Avoid stroke</i> | 17 |
| <i>B-Better symptom management</i> | 21 |
| <i>C-Cardiovascular and Comorbidity optimization</i> | 24 |
| ABLAZIONE TRANSCATETERE..... | 28 |
| INDICAZIONI ALL'ABLAZIONE TRANSCATETERE NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE..... | 28 |
| PROCEDURA ABLATIVA E COMPLICANZE..... | 30 |
| CLASSIFICAZIONE DELLE METODICHE ABLATIVE..... | 32 |
| ELETTROPORAZIONE..... | 34 |
| <i>Meccanismo d'azione</i> | 34 |
| <i>Sistema di ablazione Pulsed Field Ablation (PFA)</i> | 36 |
| <i>Indicazioni al trattamento ablativo con elettroporazione</i> | 37 |
| <i>Complicanze dell'elettroporazione</i> | 38 |
| STUDIO CLINICO..... | 39 |
| MATERIALI E METODI..... | 39 |
| <i>Disegno dello studio</i> | 39 |
| <i>Popolazione dello studio</i> | 40 |
| <i>Procedura</i> | 40 |
| <i>Follow-up</i> | 44 |

| | |
|---|-----------|
| <i>End-point dello studio</i> | 44 |
| <i>Analisi statistica e risultati</i> | 44 |
| DISCUSSIONE..... | 52 |
| <i>Osservazioni principali</i> | 53 |
| <i>Tempo di procedura</i> | 53 |
| <i>Tempo di fluoroscopia</i> | 53 |
| <i>Dettagli procedurali: utilizzo ICE, mappaggio ed erogazioni aggiuntive</i> | 54 |
| <i>Sicurezza</i> | 55 |
| <i>Risposta cardiaca e sistemica alla procedura</i> | 56 |
| <i>Follow-up</i> | 57 |
| <i>Pazienti Over-75</i> | 57 |
| LIMITI..... | 58 |
| CONCLUSIONE | 58 |
| BIBLIOGRAFIA | 59 |

ABC Atrial fibrillation Better Care

BAV Blocco atrio-ventricolare

BMI Body Mass Index

CKD Chronic Kidney Disease

CHA2DS2-VASc Scompensato cardiaco congestivo; ipertensione; età > 65 anni; diabete; Ictus; vasculopatia; 50 < età < 65; genere. Score che stima la probabilità di stroke in pazienti con FA

cTnT-hs Troponin T – High Sensitivity

DOACs Direct Oral Anticoagulants

ECG Elettrocardiogramma

EHRA European Heart Rhythm Association

ESC European society of cardiology

FA Fibrillazione atriale

FC Frequenza cardiaca

HAS-BLED Ipertensione; anomalie renali e/o epatiche; ictus; sanguinamenti pregressi o predisposizione; INR labile; età > 65 anni o estrema fragilità; farmaci/sostanze. Score che stima la probabilità di sanguinamento in pazienti con FA

HFrEF Scompensato cardiaco a ridotta frazione di eiezione

HFpEF Scompensato cardiaco a frazione di eiezione conservata

HPSD High power short duration

ICE ecocardiogramma intracardiaco

INR International Normalized Ratio

NT-pro- BNP proormone N-terminale del peptide natriuretico B

NYHA New York Heart Association

OSA Apnee ostruttive del sonno

OSAS Sindrome delle apnee ostruttive del sonno

PA Pressione arteriosa

PCR Proteina C Reattiva

PFA Pulsed Field Ablation

PV Vene polmonari

PVI Pulmonary Vein Isolation

PW Posterior Wall

RM Risonanza magnetica

TA Tachicardia atriale

TAO Terapia anticoagulante orale

TC Tomografia computerizzata

TIA Transient ischemic Attack

TOE Ecocardiografia trans-esofagea

TTE Ecocardiografia tran-toracica

VKA Vitamin K antagonists

FIBRILLAZIONE ATRIALE

Definizione

La fibrillazione atriale è una tachiaritmia sopra-ventricolare caratterizzata da un'attività elettrica rapida, caotica e irregolare, che si riflette in una non coordinata ed inefficace attività contrattile atriale.

L'impatto emodinamico della FA dipende dalla combinazione di molteplici modificazioni della cinetica cardiaca: un inadeguato ritmo di contrazione del ventricolo (troppo rapido nella FA ad alta risposta ventricolare o troppo lento nella FA a bassa risposta ventricolare) associato ad una perdita di coordinazione nella contrazione atriale che comporta un riempimento ventricolare non costante, in termini di volume, tra un battito all'altro.

Caratteristiche elettrocardiografiche

L'elettrocardiogramma mostra assenza di chiare e distinte onde P sinusali, bensì un'attivazione atriale caotica associata ad intervalli R-R irregolari.¹

L'attività elettrica atriale è rappresentata da oscillazioni basali di bassa ampiezza identificabili come onde di fibrillazione o onde f.

Le onde f hanno una frequenza di 300-600 bpm ed ampiezza, forma e distribuzione temporale variabili a differenza delle onde di Flutter; queste ultime hanno una frequenza di 250-350 bpm e una morfologia e distribuzione temporale costanti, sebbene le onde f a volte appaiano uniformi in V1 e possano simulare il flutter.

In alcuni casi, le onde f sono molto piccole e non rilevabili all'ECG per cui la diagnosi di FA si basa sull'identificazione del ritmo ventricolare irregolare e dall'assenza di chiare onde P.

La frequenza ventricolare durante la FA è generalmente 90-140 bpm salvo in caso di assunzione di farmaci con effetto dromotropo negativo.

Nella FA con frequenza ventricolare superiore a 170 bpm, l'irregolarità si attenua e il ritmo può sembrare normale.

Tuttavia, il ritmo ventricolare può essere regolare durante la FA nei soggetti con pacemaker, che sono completamente ritmici, o in caso di blocco A-V (BAV) di terzo grado con ritmo di scappamento regolare: in questi casi la diagnosi di FA si basa sull'assenza di onde P sinusali e/o sulla presenza di onde f.²



Figura 1. ECG fibrillazione atriale

Epidemiologia

La FA è l'aritmia più frequente nella popolazione adulta a livello mondiale.

La prevalenza negli adulti si attesta tra 2% e il 4% e ci si aspetta, con l'aumento della sopravvivenza della popolazione, la presenza di comorbidità e con l'utilizzo di indagini diagnostiche più accurate e mirate³, un incremento di 2,3 volte^{4,5}.

Inoltre, si associa ad un aumento della mortalità, della morbilità e riduce la qualità di vita del paziente.

È l'aritmia che è più frequentemente causa di ospedalizzazione⁶.

Comporta un importante carico economico sul Sistema Sanitario Nazionale per costi sia diretti come visite ambulatoriali, prescrizioni mediche e ricoveri che indiretti dovuti all'inattività del paziente.

Si stima che il 2,5% della spesa in Italia sia legata a questa frequente aritmia⁷.

Fattori di rischio

La FA è una patologia che insorge come conseguenza di numerose condizioni predisponenti che contribuiscono, singolarmente o in associazione, all'insorgenza di questa aritmia.

I fattori di rischio si dividono in fattori non modificabili (età, genere, etnia, fattori genetici) e fattori modificabili (ipertensione arteriosa, valvulopatie, cardiopatia ischemica ecc.)⁸.

Fattori non modificabili

- Età

La prevalenza della fibrillazione atriale aumenta con l'aumentare dell'età e rappresenta il fattore di rischio più incidente sulla patogenesi.

Infatti, suddividendo la popolazione adulta in classi stratificate per età si evidenzia che il rischio di sviluppare FA aumenta.

La classe di pazienti con età 60-69, 70-79 e 80-89 anni presentano, rispettivamente, un rischio aumentato di 4,98, 7,35 e 9,33 rispetto a individui di età compresa tra 50 e 59 anni⁹.

- Genere

Il genere maggiormente colpito da FA è quello maschile, questa differenza statistica non sembra essere un fattore importante per stratificare il rischio nella popolazione generale⁹.

- Etnia

Per quanto riguarda l'etnia il rischio di sviluppare questa aritmia è più alto nelle popolazioni caucasiche rispetto ad asiatici, ispanici o afroamericani⁹.

- Fattori genetici

La predisposizione genetica è correlata alla presenza di polimorfismi multipli che incidono sulla patogenesi della FA.

Si tratta di mutazioni geniche di canali ionici, della sarcolipina, del sistema renina-angiotensina-aldosterone, della connessina-40, dell'enzima ossido nitrico sintetasi endoteliale e dell'interluchina-10.

Le conseguenze a livello ionico interessano le correnti del sodio, del calcio e del potassio. Generalmente sono presenti mutazioni con guadagno di funzione dei canali ripolarizzanti del potassio che determinano l'accorciamento del periodo di refrattarietà atriale e ciò facilita l'insorgenza di circuiti atriali di rientro.

Inoltre, sono presenti anche alterazione della conduzione elettrica, della fibrosi e dell'infiammazione¹⁰.

Il contributo del fattore genetico è rilevante nell'insorgenza di questa aritmia; infatti, i figli di genitori affetti da FA hanno un rischio 2-3 volte maggiore di sviluppare FA, in particolare forme ad insorgenza precoce⁹.

Fattori modificabili

Tra i fattori di rischio modificabili rientrano quadri patologici e le abitudini del paziente predisponenti lo sviluppo della FA.

Le comorbidità che concorrono all'insorgenza sono^{11,12}:

- L'ipertensione arteriosa aumenta a lungo termine di 2 volte il rischio di sviluppare la FA. I meccanismi implicati sono l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'eccessiva ritenzione idrosalina, l'aumento delle resistenze vascolari periferiche; a livello cardiaco è inoltre presente un aumento

della pressione telediastolica ventricolare con associata ipertrofia ventricolare, disfunzione diastolica, fibrosi parietale, stretching e rimodellamento con dilatazione atriale^{11,13}.

- La valvulopatia aortica e/o mitralica è una condizione predisponente ad alterazioni atriali che favoriscono lo sviluppo dell'aritmia.
La stenosi o l'insufficienza aortica così come l'insufficienza e la stenosi mitralica possono determinare un sovraccarico di volume e pressione ventricolare e atriale che determina la dilatazione atriale sinistra conducendo all'insorgenza di foci aritmogeni¹⁴.
- L'insufficienza cardiaca (HF) con disfunzione sistolica ventricolare associata determina fibrosi, stretching e dilatazione atriale.
Questa condizione incrementa di 6 volte il rischio di insorgenza di FA e questa aritmia singolarmente determina un aumento del rischio di HF di 3 volte^{15,16}.
- La malattia coronaria (CAD) è riscontrabile in più del 20% dei pazienti affetti da FA. Infatti, i pazienti affetti da questa hanno un rischio maggiore di sviluppare sindrome coronarica rispetto alla popolazione sana. Questa associazione porta ad un aumento di morbilità e mortalità in questa classe di pazienti¹⁷⁻¹⁹.
- Il diabete mellito determina l'insorgenza di complicanze micro e macro-vascolari come la cardiomiopatia e la neuropatia diabetica che aumentano il rischio di sviluppare FA con un rischio del 40% per gli uomini e del 60% per le donne^{20,21}.
- L'ipertiroidismo manifesto incide negativamente aumentando il rischio di insorgenza di FA di 6 volte, mentre la forma subclinica, specie nei pazienti anziani e di sesso maschile, lo aumenta di 3 volte rispetto alla popolazione con normale funzione ghiandolare²².

- La malattia renale cronica (CKD) e il progressivo peggioramento della funzionalità renale si associano ad un aumento dell'incidenza di FA di circa 2-3 volte¹².
- L'obesità è una condizione che favorisce l'insorgenza della FA, per ogni incremento del BMI di 5 Kg/m² il rischio aumenta tra il 6% e il 29%²³.
- La sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS) è associata alla FA, infatti, queste due condizioni sono co-presenti nel 32% dei pazienti. Il razionale per cui le OSAS sono un fattore di rischio modificabile risiede nel fatto che determinano ipossia, coinvolgimento del sistema nervoso orto e parasimpatico, modificazioni della pressione intracranica (PIC), disfunzione diastolica e dilatazione atriale, favorisce la trombosi ed eventi di ictus ischemico²⁴⁻²⁶.

Le abitudini del paziente, come il fumo di sigaretta e l'eccessivo consumo di alcool, sono correlate all'insorgenza della FA.

Nella popolazione di fumatori il rischio di FA è 2 volte maggiore rispetto ai non fumatori; negli ex-fumatori questo rischio si riduce²⁷.

L'assunzione di alcool, in termini di quantità (eccessiva), tipologia di bevanda, determinano un importante aumento di questa aritmia. Inoltre, l'alcool correla negativamente con la prognosi del paziente in termini di progressione di malattia e risposta alla terapia ablativa^{28,29}.

Fisiopatologia

La FA è una patologia ad andamento progressivo ed i meccanismi fisiopatologici sono complessi e non del tutto compresi.

I meccanismi alla base dell'insorgenza della fibrillazione atriale sono: l'innesco dell'aritmia, il mantenimento e la progressione verso forme sostenute³⁰.

La FA parossistica e persistente presentano caratteristiche elettrofisiologiche differenti; i meccanismi di innesco e mantenimento nella forma parossistica originano principalmente da foci che determinano rapide scariche a livello delle vene polmonari mentre i

meccanismi alla base della FA persistente sono complessi e si caratterizzano per modifiche, rimodellamento e fibrosi dell'atrio sinistro.

Innesco

I meccanismi di innesco responsabili della genesi della FA si basano sulla presenza di attività elettriche ectopica a rapida scarica e ad un substrato atriale vulnerabile che genera onde di micro-rientro.

L'attività elettrica ectopica si caratterizza per fenomeni di Early After-Depolarization (EAD), favoriti dalla ritardata ripolarizzazione, e fenomeni di Delayed After-Depolarization (DADs), determinata da alterazioni ioniche citosoliche con fuoriuscita di calcio dal reticolo sarcoplasmatico che attiva la corrente depolarizzante di sodio.

Il meccanismo di rientro e micro-rientro si attuano attorno ad un ostacolo anatomicamente o funzionalmente non conducente l'impulso elettrico e si divide in due modelli: leading circle e spiral wave³¹.

La sede da cui originano le scariche elettriche ectopiche rapide si localizzano principalmente a livello dell'atrio sinistro in corrispondenza degli osti delle vene polmonari, soprattutto nella forma parossistica. Gli osti delle vene polmonari per fattori strutturali e funzionali contribuiscono all'innesco e al mantenimento del quadro aritmogeno³⁰.

I fattori strutturali sono legati all'organizzazione e architettura delle fibre muscolari in quanto presentano improvvisi cambi di direzione a livello dell'inserzione atrio-vena e comportano un'anatomia caotica e disorganizzata; il fattore funzionale dipende invece dalla minore durata del periodo refrattario.

Infatti, nella forma di FA parossistica l'isolamento mediante ablazione delle vene polmonari previene la recidiva in un'alta percentuale di pazienti^{30,32}.

Questa procedura ablativa risulta risolutiva in una minor parte dei pazienti con FA persistente, poiché il substrato aritmogeno comprende altre strutture atriali; dunque, la procedura ablativa per essere completa necessita spesso dell'isolamento anche di foci extra-polmonari.

Sono stati individuati altri siti implicati nella genesi dell'attività elettrica ectopica: foci a livello della vena cava superiore, la muscolatura del seno coronarico, fasci muscolari

lungo il legamento di Marshall, cresta terminale e strutture atriali di sinistra come l'auricola e la parete posteriore. Questi siti sono più comuni nelle forme di FA persistenti e long-standing persistent³³.

Le strutture nervose autonome come i plessi gangliari presenti nella superficie epicardica contribuiscono all'innesco e al mantenimento dell'aritmia. I plessi gangliari cardiaci quando stimolati, da un quadro tachiaritmico o artificialmente, inducono a livello delle vene polmonari e dell'atrio sinistro attività elettrica; il contributo del sistema nervoso parasimpatico determina l'accorciamento del periodo refrattario mentre il sistema simpatico favorisce la riduzione della durata del potenziale d'azione e l'aumento delle correnti entranti di calcio.

Anche qui, come visto in precedenza, la procedura ablativa mirata all'isolamento dei plessi gangliari migliora e previene la recidiva di FA³⁴.

Mantenimento

Il mantenimento è promosso da modificazioni strutturali ed elettriche, come conseguenza di modificazioni strutturali cardiache e/o correlabili alla FA stessa. Favoriscono la stabilizzazione dei meccanismi di rientro e di un quadro aritmico duraturo.

Per quanto riguarda la modificazione strutturale le alterazioni maggiormente correlate sono la fibrosi atriale, lo stretching e la dilatazione atriale, l'ipertrofia e l'apoptosi dei cardiomiociti³⁵.

La fibrosi atriale è il fattore che incide maggiormente nell'innesco e nel mantenimento della FA; è dovuta alla differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti che producono e depongono collagene. Gli stimoli che favoriscono il processo fibrotico sono mediati dalla secrezione di citochine e ormoni (Angiotensina II, TGF1 β e PDGF)³⁶ secondariamente a diverse condizioni cliniche come l'invecchiamento, la dilatazione atriale, l'esercizio fisico prolungato e nell'infarto del miocardio. Inoltre, è necessario introdurre il concetto FA-genera-FA, poiché induce processi di rimodellamento e fibrosi che esitano in un quadro di tachi-cardiomiopatia che sostiene il mantenimento³⁷.

I quadri patologici cardiaci che incidono maggiormente al mantenimento sono la stenosi mitralica, l'ipertensione e lo scompenso cardiaco che esitano in quadri fibrotici e dilatativi delle camere cardiache^{38,39}.

Le modificazioni elettriche includono una serie di alterazioni delle correnti ioniche che sono state evidenziate da diversi studi sperimentali di confronto tra le forme di FA parossistica e long-standing. Le alterazioni elettriche sono:

- Riduzione della corrente ICa_L ⁴⁰: determina una riduzione del periodo refrattario;
- Aumento della corrente IK_s ;
- Aumento della corrente IK_1 ⁴¹: corrente rettificante del potassio che si associa a ripolarizzazione accelerata e iperpolarizzazione dei miocardiociti atriali con conseguente accorciamento del potenziale d'azione atriale che promuove i fenomeni di rientro;
- Ridotta espressione dei canali $Kir_{3,1}$ e $Kir_{3,4}$: regolano la concentrazione intracellulare del Na^+ , che a sua volta regola la corrente del K^+ attivata dall'acetilcolina (IK_{Ach}). Quindi si assiste ad una riduzione di questa corrente a livello dell'atrio di destra che normalmente dovrebbe risultare maggiore rispetto all'atrio di sinistra⁴²;
- Attivazione costitutiva della IK_{Ach} , dovuta dalla fosforilazione di nuove forme di PKC⁴³;
- Aumento dell'attività di CaMKIII che si associa ad un aumento dello stress ossidativo^{44,45};
- Aumento dell'attività di NCX con eventi di rilascio spontaneo di Ca^{2+} aumentati;
- Aumentata deposizione fibroblastica ed alterazione dell'espressione delle connessine.

Queste alterazioni determinano il rimodellamento elettrico che promuove quadri di disfunzione contrattile che esitano in rimodellamento contrattile atriale favorendo processi trombotici e di dilatazione atriale^{44,45}.

Progressione

La progressione è caratteristica delle forme di FA parossistiche e persistenti ed è promossa da meccanismi legati all'invecchiamento, da comorbidità cardiovascolari e dalle alterazioni FA-correlate. Le modificazioni elettro-anatomiche interessano la durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario, l'alterazione delle correnti ioniche di Na^+

e Ca^{2+} , l'espressione delle connessine e la fibrosi. Lo scompenso cardiaco rientra tra quei quadri patologici aggravanti la FA in quanto determina alterazioni atriali predisponenti alla progressione; il rapporto tra questi quadri patologici è reciproco in quanto la stessa FA rappresenta un fattore che peggiora l'insufficienza cardiaca.

Questa aritmia nel tempo ha la tendenza alla progressione con l'instaurarsi di quadri sostenuti e duraturi, anche se alcune rimangono FA parossistiche per decenni.

A livello clinico, infatti, la FA presenta eterogeneità fenotipica che rimane oggi in gran parte inspiegata⁴⁶.

Classificazione

Si possono distinguere 2 forme di FA, una clinica e una subclinica. La forma clinica si caratterizza per essere un quadro sintomatico o asintomatico documentabile con la registrazione di un elettrocardiogramma della durata di almeno 30 secondi o eseguendo un ECG a 12 derivazioni^{31,47}.

Per quanto riguarda la forma di FA subclinica, invece, è una condizione in cui il correlato clinico risulta assente sia in termini di sintomatologia che in termini elettrocardiografici e quindi non è stata precedentemente rilevata⁴⁸.

Secondo la Società Europea di Cardiologia (ESC), la fibrillazione atriale viene classificata considerando la modalità di presentazione, la durata e la modalità e tempistica di risoluzione e ritorno ritmo sinusale.

Le linee guida 2020 riconoscono 5 classi di FA⁴⁸:

- FA di nuova insorgenza: aritmia non precedentemente diagnosticata, indipendentemente dalla sua durata e dalla presenza/severità dei sintomi associati;
- FA parossistica: aritmia che termina spontaneamente o dopo intervento entro 7 giorni dall'esordio; più frequentemente regredisce nelle prime 24 ore;
- FA persistente: aritmia sostenuta in modo continuativo oltre i 7 giorni, inclusi episodi terminati tramite cardioversione (farmacologica o elettrica) in periodo superiore a 7 giorni;

- FA long-standing: aritmia di durata superiore a 12 mesi in cui si adotta una strategia terapeutica di controllo del ritmo;
- FA permanente: aritmia accettata dal medico e dal paziente in cui non si riesce a ripristinare o mantenere il ritmo sinusale e non vengono adottati nuovi approcci di controllo del ritmo. Se si decidesse di intervenire farmacologicamente o mediante ablazione questa entità clinica diventerebbe una FA long-standing⁴⁸.

L'attribuzione di una categoria deve essere effettuata dal clinico tenendo in considerazione il pattern predominante di FA. Questa osservazione a livello della pratica clinica è importante in quanto alcuni pazienti con FA parossistica possono occasionalmente avere episodi persistenti o viceversa.

All' interno delle forme di FA parossistica, circa il 25% sono definite vagotoniche in quanto derivano da un ipertono vagale e diventano manifeste la sera, durante il sonno o quando il paziente è rilassato. Invece, circa il 10% sono definite adrenergiche in quanto sono associate ad un ipertono simpatico e si manifestano in situazioni come aumento dello sforzo ed esercizio fisico.

La maggior parte di FA parossistiche sono forme miste o causali con modalità di insorgenza imprevedibili².

Clinica

La presentazione clinica è eterogenea nella popolazione affetta da FA, infatti, si possono riscontrare quadri asintomatici (25-40%) e condizioni con sintomi severi ed invalidanti (15-30%).

I sintomi più comuni sono:

- Palpitazioni
- Dispnea
- Affaticamento
- Ridotta tolleranza all' esercizio fisico.

Tra i sintomi non comuni riferiti dal paziente possono essere presenti dolore toracico e/o senso di costrizione, vertigini, sincopi e disturbi del sonno^{49,50}.

In alcuni pazienti è possibile osservare poliuria, che è determinata da un eccessivo rilascio di peptidi natriuretici dalle camere cardiache.

Gli episodi sincopali e lipotimici non sono manifestazioni comuni della FA. Possono essere causati da una lunga pausa sinusale al termine di un episodio di FA in pazienti che presentano la sindrome del nodo del seno. Altra classe di pazienti a rischio di perdita di coscienza sono coloro che presentano una FA ad alta risposta ventricolare per una risposta vasodepressiva neuro-cardiogenica legata alla tachicardia o è dovuta a un grave calo pressorio causato dalla riduzione della gittata cardiaca².

I pazienti che hanno una FA parossistica sono più spesso sintomatici rispetto a coloro che hanno FA permanente; questi ultimi spesso lamentano manifestazioni aspecifiche come dispnea, ridotta tolleranza all'esercizio fisico e affaticamento⁵¹ determinando una difficoltà di riscontro diagnostico conducendo ad una sottostima della FA.

All' esame obiettivo è possibile riscontrare nella fibrillazione atriale il polso irregolare, che rappresenta un segno distintivo di tale patologia.

Il polso irregolare, definito anche "deficit di polso", è caratterizzato dalla discrepanza tra il polso centrale (valutabile a livello cardiaco) e quello periferico.

Il polso periferico risulta con frequenza ridotta rispetto a quello centrale e spesso non palpabile. Questo reperto semeiologico è la conseguenza dell'irregolarità degli eventi elettrici e meccanici a livello cardiaco; infatti, l'irregolarità degli intervalli R-R e il conseguente inadeguato riempimento diastolico ventricolare determinano variabilità/riduzione della gittata sistolica e nell'intensità dell'onda di polso.

Altri segni obiettivabili sono il primo tono cardiaco con intensità variabile e il polso della vena giugulare irregolare².

La variabilità di presentazione clinica, comprendente quadri asintomatici o paucisintomatici, incide ritardando la diagnosi. Infatti, alcuni pazienti si presentano all'attenzione del medico quando insorgono le complicanze.

Nella buona pratica clinica è importante inquadrare il paziente che presenta segni e sintomi legati alle complicanze perché necessitano di trattamento ed in più possono rappresentare la prima spia di malattia.

Le complicanze più comuni sono gli eventi di tromboembolismo cerebrale e/o sistemico e lo scompenso cardiaco.

L'ictus da tromboembolismo cardiaco rappresenta una delle principali cause di ischemia cerebrale; infatti, in letteratura si evidenzia che circa il 20-30% dei pazienti con ictus ha anche la FA^{52,53}.

A livello centrale, inoltre, determina una riduzione delle capacità cognitive fino allo sviluppo di una vera e propria demenza⁵⁴.

Il tromboembolismo sistemico coinvolge per il 60% gli arti inferiori, per il 30% l'asse mesenterico e per l'11% gli arti superiori; ha un'incidenza minore ma la mortalità risulta essere paragonabile a quello centrale⁵⁵.

Nei pazienti con FA, l'incidenza di insufficienza cardiaca (HF) è 2 volte maggiore rispetto alla popolazione generale⁵⁶.

La forma di scompenso cardiaco che si associa alla FA è quella a frazione di eiezione conservata (HFpEF)⁵⁶.

L'associazione tra queste due condizioni risulta essere più elevata nella FA permanente rispetto alla FA persistente e alla forma parossistica, con incidenza rispettivamente del 56%,44% e 33%⁵⁷.

Si deduce che la FA di nuova insorgenza determini una riduzione della qualità di vita ed un aumento del tasso di ospedalizzazione. Infine, è condizione che spesso si associa a patologie concomitanti nel paziente, perlopiù cardiovascolari, come ipertensione, scompenso cardiaco, aumento del BMI e coronaropatia⁵⁸.

Diagnosi

Il migliore approccio nel paziente con fibrillazione atriale è la valutazione multidimensionale del paziente che deve prendere in considerazione i molteplici fattori di rischio e le comorbidità; infatti, questa aritmia potrebbe rappresentare una spia di allarme che permetterebbe di identificare condizioni patologiche ancora sconosciute.

Quindi l'approccio da eseguire in questi pazienti è una valutazione cardiovascolare completa.

Il percorso diagnostico comprende una fase anamnestica iniziale che deve essere completa, accurata e mirata sulla valutazione dei sintomi correlati, del pattern di FA, delle comorbidità, del rischio di ictus e tromboembolismo sistemico ed infine se è presente disfunzione ventricolare sinistra⁵⁶.

L'esecuzione di ECG standard a 12 derivazioni è raccomandata per la diagnosi di FA e per valutare il grado di risposta ventricolare, la presenza di difetti di conduzione, segni di ischemia o patologie strutturali cardiache.

Si prosegue con gli esami di laboratorio con cui si valutano l'emocromo, gli elettroliti sierici, funzionalità renale e tiroidea.

L'ecocardiografia transtoracica (TTE), rappresenta un esame importante per concludere il percorso diagnostico, in quanto fornisce diverse informazioni che guidano la decisione terapeutica.

Durante lo studio ecografico del cuore si devono valutare le dimensioni e funzionalità delle camere cardiache, la frazione di eiezione, la funzione diastolica e l'eventuale presenza di valvulopatie.

È possibile proseguire il percorso diagnostico, in pazienti selezionati, con l'impiego di indagini specifiche, come:

- Monitoraggio ECG continuo con Holter cardiaco per valutare il controllo del ritmo e la ricorrenza di FA;
- Ecocardiografia transesofagea (TOE) per valutare se sono presenti eventuali trombi a livello auricolo-atriale sinistro, che rappresentano una controindicazione al trattamento ablativo, e valvulopatie;
- Dosaggio marker di infiammazione (PCR) e di danno cardiaco (cTNT-hs e NT-pro-BNP);
- TC coronarica nel sospetto di coronaropatia
- TC e/o RMN encefalo in caso di sospetto tromboembolismo cerebrale;
- Cardio-RM con mdc che permette di migliorare l'approccio terapeutico.

Questi esami di approfondimento hanno ruolo diagnostico, prognostico e terapeutico, infatti, permettono di inquadrare al meglio tale patologia e le eventuali complicanze ad essa associate.

Bisogna porre attenzione alla valutazione del substrato atriale che genera la FA e al rimodellamento atriale. Il substrato patogenetico della FA è rappresentato dalla dilatazione e il grado di fibrosi a livello dell'atrio di sinistra che deteina disfunzione e ritardo della conduzione elettrica.

Quindi, lo studio di imaging multimodale fornisce elementi utili per l'inquadramento la valutazione dell'aritmia^{59,60}.

Nella valutazione del paziente è essenziale porre attenzione ai sintomi e alla qualità di vita⁵⁸. A livello clinico, infatti, si riscontrano quadri asintomatici e altri con sintomi severi ed invalidanti che guidano le decisioni terapeutiche.

La EHRA symptom scale⁶¹ valuta la severità di 6 sintomi:

- Palpitazioni;
- Stanchezza;
- Vertigini;
- Dispnea;
- Dolore toracico;
- Ansia.

Sulla base di quanto questi sintomi condizionano la qualità di vita del paziente si distinguono 5 categorie che variano da un quadro asintomatico a quadri di FA che portano a limitazione fino all' interruzione delle attività quotidiane.⁶¹

In alcuni pazienti è necessario il monitoraggio ECG a lungo termine per valutare l'adeguatezza del controllo del ritmo e per correlare la sintomatologia con l'episodio di FA; infatti, tale correlazione viene effettuata in modo retrospettivo dopo un adeguato controllo e ripristino del ritmo sinusale.

Il miglioramento sintomatologico/funzionale dipende dal mantenimento e ripristino del ritmo sinusale che può essere effettuato mediante cardioversione elettrica o farmacologica, con antiaritmici, e ablazione transcatetere⁶².

Nei pazienti con FA ricorrente, il miglioramento viene definito come la ricorrenza giornaliera minore di 2 ore, ciò è possibile anche grazie al controllo delle comorbidità e alla riduzione del rischio cardiovascolare^{59,60}.

Terapia

La gestione della fibrillazione atriale è individualizzata, per cui necessita di un team multidisciplinare che insieme al paziente stabilisca un percorso terapeutico ottimale e diversi obiettivi, tra cui il controllo del ritmo, il miglioramento della qualità di vita e la prevenzione cardio-vascolare.

Il medico deve informare l'assistito in merito alle strategie farmacologiche e non farmacologiche, chiarire l'importanza dell'aderenza al trattamento, spiegare gli effetti collaterali associati alla terapia e avvisarlo sulla possibilità di cambiamenti nel percorso di cura qualora la malattia progredisce.

Oggi si pone attenzione all'educazione del paziente in quanto un'adeguata consapevolezza e un solido accordo terapeutico medico-paziente migliorano gli esiti in termini di sopravvivenza e qualità di vita.

L'approccio terapeutico si basa sul modello di cura ABC (Atrial fibrillation Better Care), in cui si integrano:

- A) Terapia anticoagulante: per la prevenzione di eventi cardio-embolici;
- B) Gestione della sintomatologia;
- C) Trattamento comorbidità e miglioramento funzione cardio-vascolare⁶³.

Tale approccio migliora il percorso di cura, determina una riduzione del rischio di ospedalizzazione e mortalità complessiva per stroke, emorragia ed eventi cardiovascolari maggiori⁶⁴.

Queste evidenze mediche sono supportate dallo studio mAFA-II, in cui mediante un'analisi prospettica e randomizzata, si confrontano la gestione tradizionale e l'approccio ABC; i risultati dimostrano che il modello ABC è superiore in termini di riduzione del rischio di mortalità (hazard ratio= 0,39)⁶⁵.

A-Anticoagulation/ Avoid stroke

La componente “A” si basa sull’ impiego di terapia anticoagulante il cui razionale si basa sulla valutazione del rischio di eventi cerebro-vascolari e il rischio di sanguinamento.

L’ ictus ischemico su base cardio-embolica è una delle complicanze più gravi associate alla FA. Lo stroke è determinato da un alterata attività meccanica cardiaca e alla compresenza di fattori di rischio.

Complessivamente, la FA aumenta il rischio di stroke di 5 volte rispetto alla popolazione generale, in particolare le forme di FA non parossistica.

Per quanto riguarda i fattori di rischio, sono sintetizzati e valutati nel CHA₂DS₂-VASc score⁶⁶.

Questo score permette di stratificare il rischio di ictus prendendo in considerazione:

| | | |
|----------------|--|-----------------------|
| C | Insufficienza cardiaca congestizia | 1 |
| H | Iperensione arteriosa | 1 |
| A ₂ | Età > 75 anni | 2 |
| D | Diabete mellito | 1 |
| S ₂ | Anamnesi di pregresso ictus, TIA, trombo-embolia | 2 |
| V | Vasculopatia | 1 |
| A | Età compresa tra 65-74 anni | 1 |
| Sc | Sesso | 0/1(maschio/ femmina) |

Tabella 1. CHA₂DS₂-VASc score

Dalla sommatoria dei parametri si ottiene un punteggio che permette di stimare il tasso di ictus/anno.

I pazienti vengono categorizzati in classi di rischio, che guidano la strategia terapeutica.

Il low risk, ovvero con score pari a 0 nei maschi e 1 nelle femmine, non necessitano di trattamento anticoagulante.

L’ indicazione alla terapia anticoagulante si ha nei pazienti che presentano un CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 nell’uomo e ≥ 2 nella donna.

Altri score più complessi per valutare il rischio del paziente sono il GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation)⁶⁷ e ATRIA (Anticoagulant and Risk Factors in Atrial Fibrillation)⁶⁸, quest'ultimo tiene in considerazione anche parametri laboratoristici; migliorano la valutazione di eventi trombo-embolici anche se a livello clinico lo score di riferimento rimane il CHA₂DS₂-VASc. Lo studio di biomarkers laboratoristici come cTnT-hs, NT-pro-BNP, GDF-15 e il fattore di Von-Willebrand permettono un miglioramento della stratificazione del rischio di ictus⁶⁸.

Un altro concetto essenziale da prendere in considerazione è la dinamicità di cambiamento del quadro clinico; quindi, è necessario rivalutare periodicamente il paziente.

Per quanto riguarda il rischio di sanguinamento, basandosi sul risultato di una review sistematica PCORI (Patient Centered Outcomes Reserch Institute)⁶⁹, lo score con migliore predittività è l'HAS-BLED.

Questo score prende in considerazione fattori di rischio modificabili e non modificabili; sono:

| | | |
|---|--|-------|
| H | Ipertensione SBP> 160 mmHg | 1 |
| A | Alterata funzione renale ed epatica | 1 o 2 |
| S | Ictus pregresso | 2 |
| B | Storia di sanguinamento maggiore/predisposizione | 1 |
| L | INR variabile | 2 |
| E | Età>65 anni | 1 |
| D | Farmaci (FANS e/o antiaggreganti piastrinici) o eccessivo consumo di alcool | 1 o 2 |

Tabella 2. HAS-BLED score

Il rischio emorragico può varie nel tempo, quindi anche questo score deve essere rivalutato periodicamente; infatti, in letteratura è stato osservato un aumento di 3,5 volte del rischio di sanguinamento nei primi 3 mesi in quei pazienti con cambiamento del l'HAS-BLED score.

La terapia anticoagulante orale (OAC) si basa sull' utilizzo di diverse classi di farmaci: i DOACs e VKA.

L' indicazione di prima linea è rappresentata dai DOACs, ma se il paziente presenta stenosi mitralica severa e/o protesi valvolare meccanica si ha indicazione all' utilizzo di VKA.

I VKA (Vitamin K Antagonists) o Dicumatrolici sono stati i primi ad essere stati introdotti per i loro ottimi risultati in studi clinici in cui si è dimostrato il loro effetto sulla riduzione del rischio di stroke del 64% e di mortalità del 26% rispetto al gruppo dei controlli⁷⁰.

A livello farmacodinamico, inibiscono indirettamente la produzione dei fattori della coagulazione vitamina K dipendenti, ovvero il fattore II, VII, IX e X e le proteine anticoagulanti C e S.

Necessitano di un monitoraggio periodico del quadro coagulativo mediante l'INR, con target terapeutico posto tra 2 e 3 per i pazienti senza ulteriori fattori di rischio e tra 2,5 e 3,5 per i pazienti con fattori di rischio.

È stato proposto uno score predittivo del livello di anticoagulazione, il SAME-TT2R2, in cui valutano diverse variabili: sesso femminile, età <60 anni, comorbidità, interazioni farmacologiche, fumo e razza non bianca.

Se lo score è ≥ 2 si ha la necessità di intensificare il monitoraggio oppure bisogna valutare la possibilità di utilizzare i DOACs.

I DOACs (Direct Oral AntiCoagulants) inibiscono direttamente i fattori della coagulazione Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) o IIa (Dabigatran).

In letteratura sono presenti diversi studi randomizzati controllati che dimostrano la non inferiorità nella prevenzione degli eventi trombo-embolici rispetto al Warfarin.

Determinano una riduzione del 19% del rischio di tromboembolismo sistemico, del rischio di stroke emorragico del 51%, una diminuzione del rischio di stroke ischemico sovrapponibile ai VKA quindi la mortalità si riduce del 10% rispetto al Warfarin.

Il rischio di sanguinamento associato a questi farmaci si caratterizza per una significativa riduzione di eventi emorragici intracranici (52%) mentre il rischio di sanguinamenti gastrointestinali aumenta del 25% rispetto al Warfarin⁷¹.

Sono farmaci di prima linea per la maggiore maneggevolezza poiché hanno caratteristiche farmacocinetiche migliori e non necessitano del monitoraggio periodico dell'INR.

L'indicazione all'utilizzo e la posologia dipendono dalla funzionalità renale, valutabile con il dosaggio della creatinina sierica^{72,73}.

Qualora il filtrato glomerulare fosse ridotto è necessario ridurre il dosaggio o addirittura sospendere il farmaco⁷².

Le controindicazioni assolute al trattamento anticoagulante orale includono:

- Sanguinamenti attivi severi (o predisponenti come ulcera gastrica o polipo in un paziente con ematochezie);
- Comorbidità (come piastrinopenia severa o anemia severa di causa non nota);
- Recente sanguinamento ad alto rischio (come emorragia intracranica).

Quindi, nei pazienti che presentano indicazione al trattamento anticoagulante ma con un rischio di sanguinamento elevato si procede con approccio non farmacologico.

Mediante il trattamento chirurgico si procede all'esclusione/occlusione dell'auricola sinistra, evitando così la formazione del trombo. Tra i meccanismi occlusivi utilizzati, il dispositivo Watchman si è dimostrato avere un effetto non inferiore rispetto alla terapia a lungo termine con Warfarin⁷⁴⁻⁷⁶.

Dunque, nella pratica clinica è raccomandato valutare il rischio di stroke con il un CHA₂DS₂-VASc score, se è ≥ 1 nell'uomo e ≥ 2 nella donna si ha indicazione al trattamento con OAC. Bisogna anche calcolare il rischio di sanguinamento con HAS-BLED score e valutare i rischi e benefici della terapia.

Qualora fosse necessario, si inizia la terapia e la scelta del farmaco dipende dalla condizione del paziente, rischio di sanguinamento, aderenza, gestione e costo.

Solitamente la prima linea è rappresentata dai DOACs mentre i VKA sono farmaci di seconda linea⁷⁷.

B-Better symptom management

La componente “B” si basa sul controllo della frequenza e del ritmo che si correlano ad un miglioramento della sintomatologia.

Controllo della frequenza

Il controllo della frequenza è una parte integrante del trattamento e ci si pone come obiettivo la riduzione della frequenza cardiaca. Il target terapeutico da raggiungere dipende dalle caratteristiche del paziente, dalla sintomatologia, frazione d’iezione (LVEF), dai parametri vitali cardiaci (PA e FC) e dalla qualità di vita del paziente⁷⁸.

I farmaci impiegati sono i Beta-Bloccanti, Ca-antagonisti e altri Antiaritmici somministrabili singolarmente oppure in associazione.

La prima linea è rappresentata dai Beta-Bloccanti (Metoprololo, Bisoprololo, Nebivololo, Atenololo, ecc.) che mediante il rapido effetto cronotropo negativo controllano la frequenza.

Seguono i Ca-antagonisti non-diidropiridinici (Verapamil e Diltiazem) permettono un efficace controllo della frequenza e migliorano anche la sintomatologia FA-correlata⁷⁹.

Infine, altre opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla Digossina e l’Amiodarone. La Digossina, a bassi dosaggi, viene impiegata in associazione ai Beta-Bloccanti per lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, mentre per la FA ha uno scarso effetto in coloro che presentano un ipertono simpatico⁸⁰. L’Amiodarone trova indicazione come farmaco di ultima linea nei pazienti con frequenza non controllata nonostante terapia di combinazione e nei pazienti non candidabili alla terapia non farmacologica.

Qualora l’approccio farmacologico fallisse, il trattamento non farmacologico è rappresentato dall’ablazione del nodo atrio-ventricolare (NAV) con pacing (pacemaker monocamerale destro o biventricolare a seconda delle caratteristiche del paziente). Questa è una procedura con bassa percentuale di complicanze, di mortalità a lungo termine e senza modifiche sostanziali della attività ventricolare⁸¹.

Controllo del ritmo

Il controllo del ritmo ha come obiettivo il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale con l'impiego di diversi approcci come la cardioversione, farmaci Antiaritmici e l'ablazione transcateretere.

I pazienti candidabili al trattamento sono coloro che presentano un quadro di FA sintomatica e con fattori di rischio per la progressione (FA persistente, età avanzata, precedente TIA/ictus). Le evidenze scientifiche dimostrano un tasso di progressione della FA minore nei pazienti in terapia con controllo del ritmo rispetto al controllo della frequenza⁸². Nel EAST trial⁸³, studio in cui il campione è rappresentato da pazienti affetti da FA di recente insorgenza con comorbidità cardiovascolari, si è nota una differenza tra i pazienti in terapia standard e quelli sottoposti a precoce terapia di controllo del ritmo. Infatti, il rischio di eventi avversi cardiovascolari risulta minore nel secondo gruppo.

La cardioversione ha come obiettivo il ripristino del ritmo sinusale e può essere suddivisa in farmacologia ed elettrica.

La cardioversione farmacologica è indicata come primo approccio nel paziente emodinamicamente stabile in trattamento con farmaci Antiaritmici. I farmaci da utilizzare sono gli Antiaritmici e la scelta del principio attivo dipende dal tipo e dalla severità dei disturbi cardiaci associati.

La Flecainide⁸⁴ e il Propafenone, sono antiaritmici di classe Ic e trovano indicazione nei pazienti senza segni di cardiopatia ventricolare sinistra come ipertrofia e/o disfunzione sistolica o cardiopatia ischemica. Il ritmo viene ripristinato a sinusale in 3-5 ore ed è efficace in più del 50% dei pazienti.

L'Amiodarone⁸⁵, antiaritmico di classe III, somministrato per via endovenosa è indicato in coloro che presentano scompenso cardiaco; ha un effetto tardivo, limitato e riduce la frequenza cardiaca entro le 12ore.

Il Vernakalant⁸⁶ rientra tra gli antiaritmici di classe III, ha un'azione più rapida ed efficacia migliore rispetto a quelli visti in precedenza. Un ulteriore vantaggio è la possibilità di impiego anche nei pazienti con insufficienza cardiaca di grado lieve e in quelli con cardiopatia ischemica.

Nella pratica clinica bisogna quindi valutare attentamente le comorbidità del paziente e le caratteristiche della FA per selezionare il migliore approccio farmacologico.

La cardioversione elettrica viene effettuata con l'utilizzo di un defibrillatore bifasico ed è indicato come prima linea di trattamento nel paziente emodinamicamente instabile poiché il ritmo viene ripristinato immediatamente dopo la scarica.

La metodica necessita di sedazione con Midazolam, Propofol o Etomidato e monitoraggio continuo di pressione e saturazione; la modalità di erogazione della scarica migliore risulta essere il maximum fixed energy⁸⁷.

Nel paziente emodinamicamente stabile la cardioversione può essere sia farmacologica che elettrica; prima di ripristinare il ritmo sinusale è necessario valutare se il paziente sia in terapia anticoagulante orale (TAO).

Qualora il paziente fosse già in trattamento la cardioversione può essere eseguita immediatamente o dopo 24 ore in previsione di una risoluzione spontanea.

Nel paziente in cui non è in atto la terapia è necessaria, il prima possibile, somministrare DOACs o VKA e valutare la durata dell'episodio di FA. Se l'episodio è insorto da meno di 2 giorni si può eseguire la cardioversione oppure aspettare 48 ore per un eventuale risoluzione spontanea; qualora l'episodio fosse insorto da più di 2 giorni la cardioversione, elettrica o farmacologica, si effettua dopo 3 settimane dall'inizio della TAO o entro 3 settimane previa valutazione con TOE per verificare l'assenza di trombi a livello cardiaco.

La terapia anticoagulante, dopo il ripristino del ritmo sinusale, va prolungata per 4 settimane nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score =0 nell'uomo e =1 nella donna (basso rischio di eventi trombo-embolici) mentre nei pazienti con CHA₂DS₂-VASc score ≥1 nell'uomo e ≥2 nella donna (rischio di stroke maggiore) va proseguita a lungo termine.

La terapia antiaritmica a lungo termine ha l'obiettivo di controllare la sintomatologia FA-correlata e prevenire la recidiva di FA; essendo un trattamento di lunga durata bisogna valutare i rischi, in termini di effetti collaterali, e i benefici. Tale approccio terapeutico non è indicato al primo episodio, anche se potrebbe migliorare l'effetto della cardioversione. La scelta del farmaco deve essere effettuata tenendo conto della condizione cardiaca e della volontà del paziente, in quanto questo approccio di lunga durata necessita di compliance da parte dell'assistito.

Un'alternativa è rappresentata dall'ablazione transcateretere, una procedura interventistica superiore in termini di sicurezza, controllo dei sintomi e riduzione del rischio di recidiva.

Il follow-up della cardioversione ha come obiettivi il riconoscimento di recidiva di FA, valutazione del miglioramento sintomatologico, stimare il bilancio tra benefici ed effetti collaterali, monitorare la funzione cardiaca, monitorare fattori pro-aritmici all' ECG (PR, QRS, QTc), ridurre il rischio cardio-vascolare e promuovere il mantenimento del ritmo sinusale.

C-Cardiovascular and Comorbidity optimization

La componente "C" si basa sul controllo e gestione dei fattori di rischio cardiovascolari e metabolici, delle comorbidità e la correzione dello stile di vita.

Il miglioramento di questi fattori garantisce un miglioramento complessivo del paziente in termini di sopravvivenza, di miglioramento della sintomatologia, di riduzione del rischio di ictus e di recidiva di malattia.

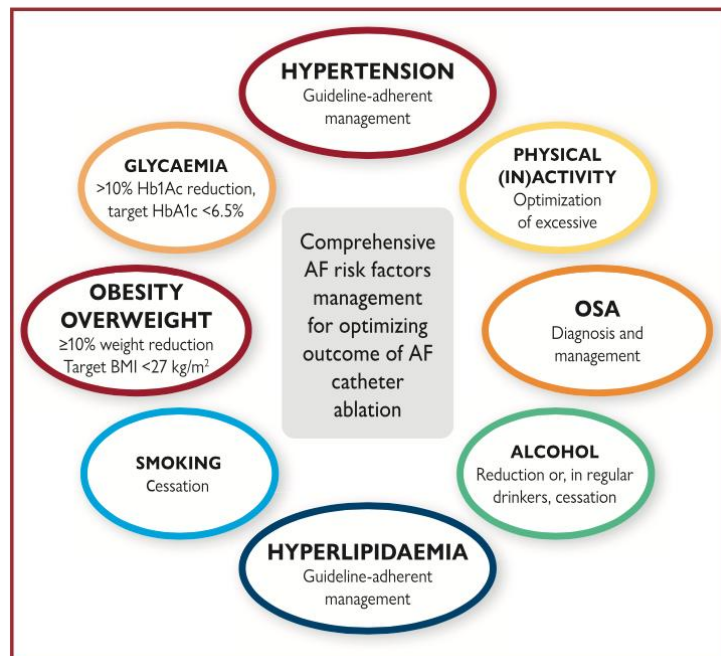


Figura 2. Riassunto della gestione dei fattori cardio-metabolici

Gli interventi sullo stile di vita devono promuovere la perdita di peso, la riduzione della massa grassa, limitare il consumo di alcool e l'esercizio fisico.

La perdita di peso e la riduzione della massa grassa favoriscono la diminuzione del BMI, fattore che correla negativamente aumentando il rischio di FA con l'aumentare dell'indice di massa corporea. Infatti, gli obesi hanno un rischio maggiore di sviluppare FA, tromboembolismo e morte⁸⁸.

Il consumo di alcool, essendo un fattore che aumenta il rischio di FA e di sanguinamento nei pazienti in terapia anticoagulante, deve essere limitato⁸⁹.

Infine, la promozione dell'attività fisica aerobica di intensità moderata, ma non sostenuta, determina una riduzione delle recidive.

Le comorbidità del paziente devono essere attentamente valutate e trattate per migliorare gli out-comes del paziente.

L'ipertensione deve essere trattata in tutti i pazienti a scopo preventivo, perché aumenta di 1,7 volte il rischio di sviluppare FA rispetto ai normotesi⁹⁰, e per ridurre il rischio trombo-embolico, insufficienza cardiaca e sanguinamento. Il controllo pressorio si configura con il raggiungimento di valori < 130/80 mmHg⁹¹.

La dislipidemia e la patologia aterosclerotica devono essere controllate con terapia ipolipemizzante con il raggiungimento di valori target personalizzati sulle condizioni cliniche del paziente.

Il diabete mellito e l'iperglicemia cronica sono un fattore di rischio che incide aumentando il rischio di sviluppare FA 2 volte superiore rispetto alla popolazione sana.

Il controllo glicemico riduce il rischio di sviluppare FA e inoltre, se nei 12 mesi precedenti alla terapia ablativa si ottengono livelli glicemici ottimali il rischio di recidiva post-ablazione si riduce notevolmente⁹².

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) va gestita con trattamento ventilatorio non invasivo con sistema c-PAP durante le ore notturne, ciò permette di migliorare il controllo del ritmo e di ridurre le recidive di FA.

Ci sono forme di FA secondarie a patologie come tireotossicosi, pericardite acuta, patologia polmonare acuta e cardiocirurgia; essendo cause transitorie e reversibili una volta trattate queste condizioni precipitanti il quadro aritmogeno si risolve.

ABLAZIONE TRANSCATETERE

L'ablazione transcateretere rappresenta una metodica sicura ed efficace per il trattamento della fibrillazione atriale. In letteratura sono presenti molti dati a favore di questo approccio terapeutico che ne dimostrano la superiorità rispetto alla terapia antiaritmica in termini di sopravvivenza libera da malattia, miglioramento della qualità di vita, rischio ridotto di scompenso cardiaco, di stroke e di mortalità⁴⁸.

Si realizza mediante l'utilizzo di un catetere ablatore con l'impiego di crio-energia, radiofrequenza o energia elettrica ad alti voltaggi (elettroporazione) che permettono di eliminare foci elettrici e vie di conduzione anomale, comportando la ripresa e il mantenimento del ritmo sinusale stabile.

Il substrato aritmogeno su cui si agisce in prima linea nell'ablazione della FA è rappresentato dalla linea circolare di inserzione delle vene polmonari (VP) sull'atrio sinistro e il trattamento è l'isolamento elettrico delle vene polmonari (PVI).

Indicazioni all'ablazione transcateretere nella fibrillazione atriale

L'ablazione della fibrillazione atriale è indicata per il trattamento della FA parossistica e persistente, in particolare nelle forme sintomatiche e per i pazienti refrattari alla terapia antiaritmica; l'opzione ablativa è percorribile anche nei pazienti con la presenza di fattori di rischio di recidiva post-ablazione (come la dimensione dell'atrio sinistro, la durata di FA, l'età del paziente e la malattia renale) a scapito di una minor efficacia a lungo termine⁴⁸.

Il beneficio clinico di questo approccio terapeutico è la riduzione della sintomatologia e delle recidive aritmiche, confermato da diversi studi scientifici che dimostrano la superiorità di questo approccio rispetto alla terapia farmacologica antiaritmica.

Le forme di FA parossistica con minime alterazioni strutturali cardiache e substrato aritmogeno limitato hanno una risposta migliore al trattamento ablativo, in quanto i

risultati a lungo termine dell'ablazione sono influenzati dal quadro di cardiopatia strutturale e dalla durata della FA. Nelle forme persistenti l'efficacia dell'ablazione è minore, per cui in questi paziente prima della procedura è utile un pretrattamento con farmaci antiaritmici.

Le linee guida ESC del 2020 definiscono i quadri di FA in cui è indicata l'ablazione transcateretere. In particolare, la procedura ha raccomandazione di classe I nei pazienti con FA parossistica o persistente che non risponde al trattamento medico, indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio di ricorrenza. Rientrano nelle indicazioni di classe I anche le forme di FA parossistica o persistente associate a scompenso cardiaco a bassa frazione d'eiezione (HFrEF), come dimostrato dallo studio CASTELE-AF⁹³.

Nel processo terapeutico decisionale la volontà del paziente ha un ruolo preponderante: qualora il paziente scegliesse questo approccio, l'ablazione è indicata in prima linea.

Nella FA persistente con alto rischio di progressione l'ablazione ha risultati migliori se viene eseguita nelle fasi iniziali di malattia perché previene l'innescarsi di meccanismi di mantenimento/progressione.

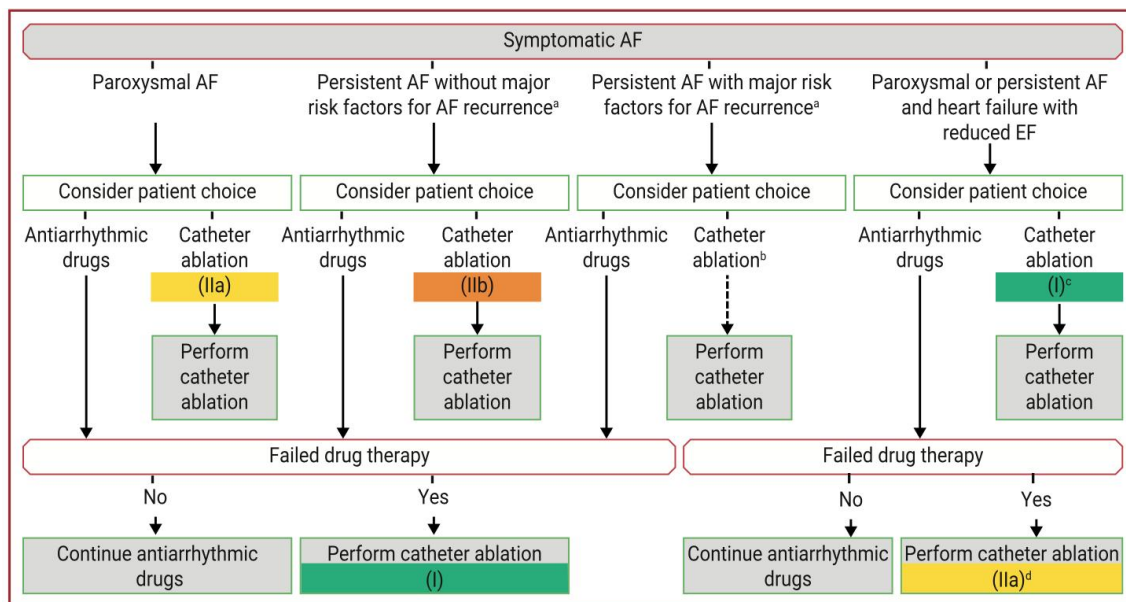


Figura 3. Indicazione alla terapia ablativa

Le controindicazioni alla procedura ablativa sono rappresentate dalla presenza di trombi in atrio sinistro, nei pazienti asintomatici e in coloro che non tollerano la terapia anticoagulante nelle 6-8 settimane dopo la procedura⁴⁸.

Procedura ablativa e complicanze

Prima di eseguire il trattamento ablativo, in relazione al rischio cardio-embolico, può essere utile valutare mediante l'ecocardiografia transesofagea (TOE) la presenza/assenza di trombi in atrio/auricola di sinistra; un eventuale presenza invece, rappresenta una controindicazione assoluta al trattamento ablativo.

La procedura viene solitamente eseguita in anestesia locale e sedazione cosciente per limitare i movimenti del paziente, il dolore e permettergli di comunicare eventuali disturbi durante l'intervento. Per quanto riguarda l'ablazione transcatetere mediante elettroporazione il paziente necessita invece una sedazione più profonda ed intubazione oro-tracheale o maschera laringea.

Vengono reperiti, dopo anestesia locale e accurata asepsi, gli accessi venosi femorali mediante la tecnica di Seldinger sotto guida ecografica. Segue l'inserimento di introduttori e dei cateteri diagnostici che vengono posizionati all'interno a livello delle cavità.

Un catetere decapolare viene inserito, al fine di mappare l'anello mitralico e l'attività atriale sinistra, a livello del seno coronarico distale. Quando utilizzata, la sonda ICE, viene posizionata in atrio destro.

Si procede all'esecuzione della puntura transettale con ago di Brockenbrough, sotto guida fluoroscopica o ecocardiografica intracardiaca; la puntura avviene a livello della fossa ovale membranosa, porzione più sottile del setto. Il catetere ablatore viene inserito nella cavità atriale sinistra mediante la stessa puntura transettale, su cui inizialmente viene lasciata esclusivamente la guida per non perdere l'accesso.

Il catetere mappante ad alta densità viene inserito nella cavità atriale sinistra mediante un introduttore lungo dedicato.

Si procede dunque, mediante catetere mappante ad alta densità, al mappaggio elettroanatomico della cavità atriale sinistra. Il catetere permette la registrazione real-time

dei potenziali elettrici del tessuto cardiaco con cui viene a contatto e, grazie alla presenza di specifici software, è possibile ricostruire tridimensionalmente la camera atriale con le rispettive vene polmonari. In relazione ai potenziali registrati viene elaborata una mappa di voltaggio con scala colorimetrica: viola per il potenziale massimo captato, giallo, verde e blu per le zone con valori intermedi, fino a regioni con potenziale nullo che sono rappresentate dal colore rosso.

Integrando le informazioni si ottiene il mappaggio elettro-anatomico che guida la procedura ablativa per isolare le porzioni cardiache deputate alla genesi dell'aritmia.

I sistemi più utilizzati per il mappaggio elettro-anatomico sono il CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) e l'EnSiteNavX (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA) e Rhythmia HDx (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA).

Permettono la ricostruzione accurata dell'anatomia atriale sinistra e determinano una riduzione del tempo di esposizione alla fluoroscopia.

L'ablazione viene eseguita con il catetere ablatore; le fonti di energia per effettuare l'isolamento del substrato aritmico sono principalmente la radiofrequenza, la crioenergia, l'elettroporazione con scariche elettriche ad elevato voltaggio.

Le sedi anatomiche su cui viene effettuata la procedura ablativa sono rappresentate dalla circonferenza antrale delle vene polmonari, la parete posteriore ed infine dall'istmo mitralico; le vene polmonari vengono isolate mediante lesioni circolari, la parete posteriore costruendo una box tra le vene polmonari o mediante omogenizzazione della parete posteriore stessa.

Terminata la fase di ablazione, viene valutato se l'isolamento delle vene polmonari è stato completo mediante manovre di pacing differenziale valutando il blocco in entrata/uscita e mediante remap. L'isolamento della parete posteriore viene verificato mediante remap. L'interruzione della conduzione lungo l'istmo mitralico viene verificata mediante conferma del blocco di conduzione attraverso la linea di ablazione.

Al termine vengono estratti i cateteri e gli introduttori. L'equipe medico-infermieristica esegue la medicazione compressiva degli accessi venosi.

Le complicanze associate alla procedura si verificano in circa il 4-14% dei pazienti, di cui solo 2-3% possono mettere a rischio la vita del paziente. In ordine di frequenza possiamo avere:

- Complicanze vascolari (4%);
- Tamponamento cardiaco (1%);
- Trombo-embolismo peri-procedurale (<1%);
- Stenosi delle vene polmonari (<1%);
- Paralisi persistente del nervo frenico (<1%);
- Perforazione/fistola esofagea (<0,5%).

La mortalità durante la procedura è un evento con una probabilità <0,1%.

Durante la procedura il paziente può avvertire un dolore urente e possono anche comparire segni di risposta vagale come bradicardia sinusale, asistolia, blocco AV e ipotensione.

Classificazione delle metodiche ablativie

La procedura ablativa può essere effettuata sfruttando diverse fonti di energia, rispettivamente:

- Crioenergia

La crioablazione⁹⁴ viene eseguita attraverso un catetere ablatore alla cui estremità è presente un pallone di circa 28mm, superiormente al quale è collocato un catetere mappante capace di registrare i potenziali dell'atrio e delle vene polmonari. Si procede al posizionamento del catetere ablatore a livello di ciascuna vena polmonare; il pallone viene gonfiato e la sua adesione alla parete della vena polmonare viene verificata mediante l'iniezione dalla punta del catetere di mezzo di contrasto. Ottenuto un contatto ottimale su tutta la circonferenza, il pallone gonfiato attraverso un generatore esterno viene raffreddato fino ad ottenere temperature molto basse, fino a -55°C per 180/240 secondi. A ciascuna vena, in relazione al contatto e alla temperatura raggiunta, possono essere effettuate diverse erogazioni. Le temperature basse determinano un danno termico

alle cellule antrali, portando all'isolamento delle vene polmonari, che viene verificato con blocco in entrata ed in uscita.

- Radiofrequenza

Fin dagli arbori l'ablazione trans-catetere delle aritmie cardiache, ed in particolare quella della FA, ha utilizzato come fonte principale di energie la radiofrequenza (RF), fonte di energia che determina un danno di tipo termico da calore; spesso l'ablazione mediante RF è utilizzata con il supporto di sistemi di mappaggio per la ricostruzione anatomica delle vene polmonari, la valutazione dei voltaggi e i punti di applicazione della radiofrequenza. La corrente che viene trasmessa dagli elettrodi del catetere ablatore determina una lesione termica non cardio-selettiva, che tuttavia può coinvolgere anche i tessuti circostanti quali nervo frenico, esofago, gangli nervosi. L'interfaccia elettrodo-tessuto determina un riscaldamento fino al raggiungimento di una temperatura di circa 40-50° per determinare la necrosi cellulare dei cardiomiociti; durante erogazione l'irrigazione del catetere permette di effettuare erogazioni prolungate senza che la temperatura si alzi eccessivamente; i nuovi cateteri, come QDOT e TactiFlex regolano la velocità d'irrigazione al fine di mantenere temperature costanti a livello dell'interfaccia catetere-tessuto. I cateteri a RF sono generalmente in grado di misurare la forza di contatto (CF), ovvero la forza applicata all'interfaccia catetere-endocardio in tempo reale. Vi sono specifici indici (Ablation Index, Lesion Size Index) che permettono di quantificare la lesione effettuata. L'Ablation Index, ad esempio, calcolato da un integrale che prende in considerazione forza di contatto, wattaggio e durata dell'applicazione, è un indice per quantificare le lesioni effettuate con cateteri a RF⁹⁵.

L'unica modalità di RF utilizzata nella pratica clinica fino a qualche anno fa era la standard-power (da 20 a 40 W) standard duration (da 20 a 60 s); con l'avvento dei nuovi cateteri (ad esempio QDOT Micro e TactiFlex) è stato introdotto il concetto di high-power (da 55 a 90 W) short-duration (HPSD)⁹⁶. L'utilizzo di wattaggi maggiori per tempi minori permette, oltre alla diminuzione dei tempi procedurali, di effettuare lesioni con maggior componente resistiva e minor componente conduttiva, dunque più ampie e con profondità simile.

Nello studio FIRE and ICE⁹⁷ sono state comparate queste due fonti di energia nel trattamento ablativo ed è emerso una non inferiorità ed una non significativa differenza in termini di sopravvivenza priva di aritmia e di complicanze.

- Elettroporazione (vedi paragrafo successivo)

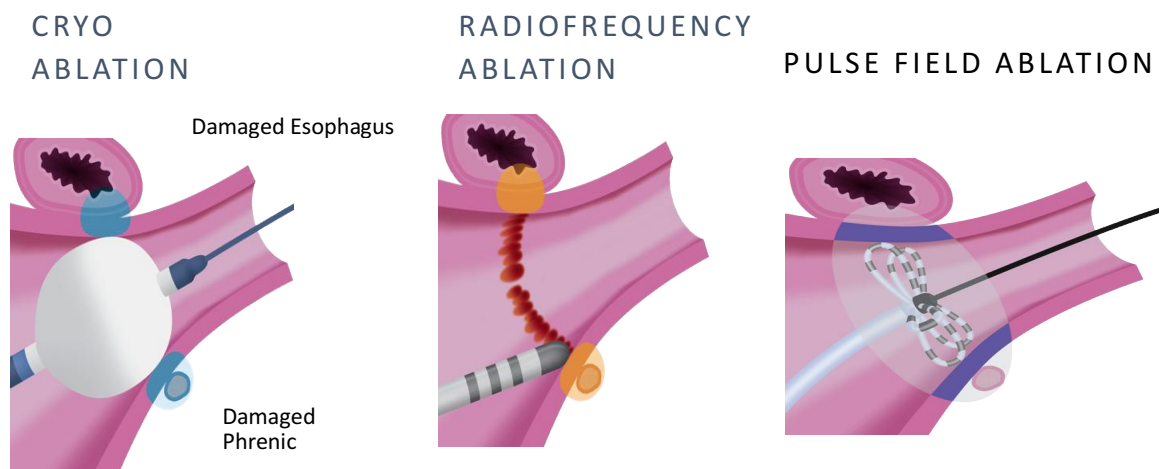


Figura 4. Metodiche ablative

Elettroporazione

Meccanismo d'azione

L'elettroporazione⁹⁸ consiste nell'erogazione impulsi elettrici ad elevato voltaggio e della durata di millisecondi che portano alla formazione di micropori selettivamente nella membrana plasmatica dei miocardiociti. L'applicazione, essendo ultrarapida, non si associa alla produzione di calore; l'assenza di produzione di calore è la principale differenza che la caratterizza dalla crioblazione e dalla termo-ablazione.

L'elettroporazione si basa sull'applicazione di un campo elettrico ad elevato voltaggio che determina la formazione di pori nanometrici a livello delle membrane cellulari dei cardiomiociti. Il danno che determina può essere reversibile, qualora l'alterazione della

permeabilità sia temporanea, oppure irreversibile quando le cellule sono danneggiate irreparabilmente. Generalmente la prima applicazione determina un danno reversibile e la seconda, a distanza di pochi secondi, un danno irreversibile.

Il danno irreversibile è dovuto a: danneggiamento delle membrane cellulari, aumento della permeabilità cellulare, danno del DNA e delle proteine, danno mitocondriale, deplezione di ATP e alterazione dei flussi ionici come l'ingresso di Ca^{2+} . L'esito di questi meccanismi è la morte cellulare che può avvenire per apoptosi, necrosi, piroptosi e necroptosi.

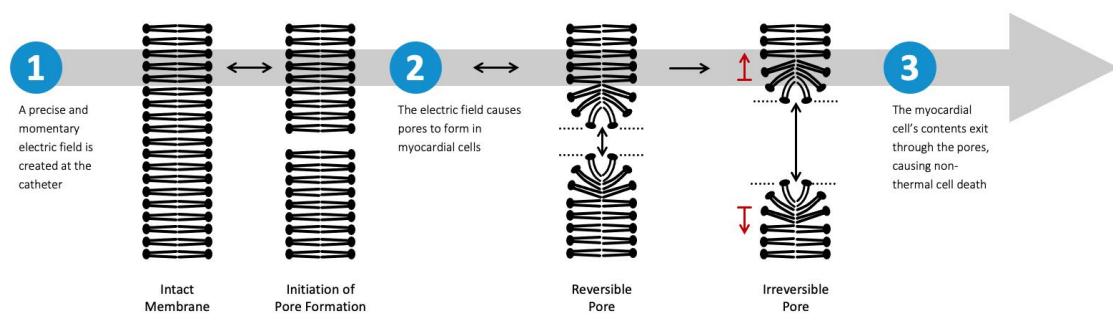


Figura 5. Meccanismo d'azione dell'elettroporazione in cui si può osservare la formazione di pori in un primo momento reversibili che diventano irreversibili, conducendo a morte cellulare.

La Pulsed Field Ablation (PFA) è una forma di elettroporazione; il generatore sviluppa campi elettrici ad elevato voltaggio erogando forme d'onda progressivamente evolute; inizialmente la forma d'onda utilizzata era monofasica, successivamente bifasica e attualmente bifasica ottimizzata: l'ottimizzazione della forma d'onda ha portato ad una maggior tasso di isolamento delle vene polmonari a remap dopo 3 mesi. Queste onde elettriche hanno frequenze specifiche che ne definiscono la cardio-selettività: l'impulso erogato agisce determinando esclusivamente l'apoptosi dei cardiomiociti.

Il catetere ablatore della PFA genera un campo elettrico ad alto voltaggio (2 kV) della durata di qualche millisecondo che permette di isolare il tessuto in assenza di variazioni di temperatura; dunque, questa metodica si associa ad una minore incidenza di complicanze e ad una minor risposta infiammatoria. Dunque, le principali complicanze

delle metodiche termiche, quali il danneggiamento del nervo frenico, la fistola o la dismotilità esofagea e la stenosi delle vene polmonari sono pressoché azzerate.

Sistema di ablazione Pulsed Filled Ablation (PFA)

Il sistema della Pulsed Filled Ablation (PFA) è composto da 3 elementi:

- Il FARASTAR è il generatore che produce un campo elettrico di 2kV
- Il FARADRIVE è l'introdotto defettibile di 16,8 French che permette di orientare il catetere ablatore. Prima della procedura necessita di lavaggio con soluzione fisiologia e successivamente un lavaggio lento e continuo.
- Il FARAWAVE è il catetere ablatore delle dimensioni di 12 French che presenta una morfologia dell'estremità distale variabile. Le conformazioni che può assumere sono a basket e flower, che permettono al catetere di isolare in maniera circonferenziale la vena polmonare. Il catetere presenta 5 spline, ognuna delle quali presenta 4 elettrodi, per un totale di 20 elettrodi.

Il catetere prima dell'utilizzo necessita di essere preparato mediante lavaggio con soluzione fisiologia attraverso i due ingressi: un lavaggio "rapido" e un lavaggio "lento". Durante l'intervento l'ingresso del lavaggio "lento" sarà collegato ad una pompa peristaltica per il lavaggio continuo mentre attraverso quello "rapido" viene inserita la guida con al quale vengono individuate le vene polmonari. Il catetere viene posizionato a livello dell'ostio di ogni vena polmonare e vengono erogate un totale di 8 scariche, rispettivamente 4 per la conformazione basket e 4 per quella a flower; dopo ogni 2 erogazioni in catetere viene ruotato di circa 36°, per poter coprire tutta la circonferenza della vena polmonare.

L'ablazione della parete posteriore avviene esclusivamente in configurazione a fiore, mediante molteplici erogazioni una accanto all'altra fino a coprire l'intera parete posteriore.



Figura 6. Sistema PFA, composto dal generatore FARASTAR, dall'introduttore FARADRIVE e il catetere ablatore FARAWAVE

Indicazioni al trattamento ablativo con elettroporazione

- Prima procedura nella fibrillazione atriale parossistica⁹⁹: rappresenta l'indicazione principale all'utilizzo di questa metodica. Si procede all'isolamento delle vene polmonari (PVI) con l'impiego del FARAWAVE.
- Paziente anziano e fragile: poiché è una metodica con ridotta incidenza di complicanze.
- Fibrillazione atriale persistente (in particolare nella early persistent e non nella long standing persistent): in questi casi è ottimale effettuare il mappaggio elettroanatomico per verificare l'isolamento della parete posteriore.

Pazienti non candidabili in cui è sconsigliato il trattamento ablativo con elettroporazione sono:

- Pazienti già sottoposti a trattamento ablativo transcateretere;
- Pazienti con concomitante storia di flutter atriale e tachicardia atriale;
- Fibrillazione atriale long standing persistent.

Complicanze dell'elettroporazione

Nel registro volto a valutare efficacia e sicurezza (MANIFEST-PF)¹⁰⁰ è stata valutata l'incidenza di eventi avversi associati al trattamento ablativo con elettroporazione. Emerge una superiorità in termini di sicurezza rispetto alle tradizionali metodiche ablativo che sfruttano la variazione di temperatura. L'incidenza di complicanze gravi come la stenosi della vena polmonare, fistola e/o dismotilità esofagea e danno al nervo frenico è pari a zero.

Gli unici eventi avversi che si sono verificati sono:

- Tamponamento cardiaco: evento che è stato registrato nel primo terzile dei casi che sembra essere associato alla curva di apprendimento dell'operatore;
- Complicanze vascolari: sono legati alle caratteristiche del catetere utilizzato, sono soprattutto eventi minori come l'ematoma che viene trattato in maniera conservativa;
- Spasmo coronarico: evento avverso che interessa l'arteria circonflessa dovuto all'ablazione eseguita nella regione posteriore dell'istmo mitralico.
- Stroke: sostanzialmente legata ad una non esperienza da parte dell'operatore.

Si evince dal MANIFEST-AF e dai dati in letteratura che l'approccio ablativo con PFA è superiore in termini di sicurezza agli approcci termici¹⁰⁰.

STUDIO CLINICO

Lo studio si pone l'obiettivo di valutare la sicurezza, le caratteristiche cliniche e l'efficacia dell'utilizzo della PFA (Pulsed Field Ablation) nel trattamento della fibrillazione atriale parossistica e persistente. Questa nuova tecnica, a differenza delle precedenti, non impiega energia termica ma sfrutta il meccanismo di elettroporazione, utilizzando energia elettrica ad elevato voltaggio e forme d'onda cardioselettive.

Essendo una tecnica recentemente introdotta nella pratica clinica e praticata solo da pochi centri italiani, questo studio espone i risultati di un'esperienza iniziale di questa nuova metodica.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Lo studio è stato condotto rispettando gli standard istituzionali, i requisiti legali nazionali, la dichiarazione di Helsinki per gli standard etici. Tutti i pazienti hanno ricevuto e firmato il consenso informato scritto alla procedura.

Lo studio da noi effettuato è di tipo prospettico, non randomizzato, effettuato in un singolo centro italiano ad alto volume procedurale. Si pone come obiettivo la valutazione della sicurezza, dei parametri clinici e dell'efficacia dell'ablazione della FA con il nuovo catetere ad elettroporazione FARAWAVE (Pulsed Field Ablation). Lo studio prende in considerazione tutte le ablazioni trans-catetere di FA effettuate nell'intervallo temporale che va da luglio 2022 ad aprile 2023 nel laboratorio di elettrofisiologia dell'Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti di Ancona", Clinica di Cardiologia e Aritmologia. Sono state valutate le complicanze maggiori e minori intra-ricovero e nei primi 30 giorni. I pazienti sono stati sottoposti a visita in-office a 3 mesi e a valutazione telefonica a 6 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti inoltre a prelievo di esami ematici a tempo 0 e 3, 24 e 48 ore post-procedura dei principali indici infiammatori e di miocardio-necrosi.

Popolazione dello studio

Sono stati arruolati 100 pazienti sottoposti ad ablazione mediante PFA da luglio 2022 ad aprile 2023 presso il laboratorio di elettrofisiologia della Clinica di Cardiologia e Aritmologia di Ancona. Tutti i pazienti avevano indicazione con classe di raccomandazione all'ablazione trans-catetere di FA di tipo I o IIa secondo linee guide ESC.

Secondo le raccomandazioni europee, tutti gli individui erano stati sottoposti a visita medica, ECG standard a 12 derivazioni, ecocardiografia. L'utilizzo di ulteriori valutazioni strumentali è stato deciso, caso per caso, in relazione alla valutazione clinica.

Procedura

La procedura ablativa con elettroporazione è regolamentata da un protocollo interno in cui vengono indicati gli esami da eseguire nel paziente che si sottopone al trattamento. In primis in tutti i pazienti è indicata l'esecuzione di un'approfondita anamnesi, dell'ecocardiogramma e dell'elettrocardiogramma (ECG). L' ecocardiogramma transesofageo (TEE), secondo il protocollo interno, non viene eseguito nel paziente in trattamento con anticoagulanti, in ritmo sinusale e con CHA₂DS₂-VASc score compreso tra 0 e 2 che si siano sottoposti ad un appropriato trattamento anticoagulante nelle 4 settimane precedenti; le indicazioni all' esecuzione dell' TEE comprendono i pazienti in ritmo sinusale con CHA₂DS₂-VASc score > 2 e i pazienti che all'ingresso sono in fibrillazione atriale.

Qualora si riscontrassero trombi a livello cardiaco la procedura viene rinviata. Il paziente deve essere sottoposto a trattamento anticoagulante con VKA per almeno 1 mese oppure, se già in trattamento con adeguata compliance, necessita del cambiamento del principio attivo.

A distanza di 4 settimane, il paziente viene rivalutato e se non vi è più evidenza di trombosi, si esegue la procedura.

Oltre alla valutazione strumentale, si sottopone il paziente ad esami laboratoristici per escludere la presenza di uno stato infettivo, danno epatici, danno renale, anemia o piastrinopenia.

La procedura viene eseguita da un aritmologo con il sostegno di un'equipe medico-infermieristica ed ingegneri biomedici.

Viene eseguita l'anestesia, nel 65% circa dei casi si induce uno stato di sedazione profonda con Propofol, il restante 25% è sottoposto ad anestesia generale ed intubazione oro-tracheale o maschera laringea.

Nel corso della procedura viene somministrata eparina non frazionata per via endovenosa in infusione continua per mantenere il tempo di coagulazione attivato (ACT) > 300s, dopo un bolo iniziale di 100UI/Kg somministrato prima della puntura trans-settale.

Vengono reperiti gli accessi venosi femorali, 2 a destra e 1 a sinistra, mediante tecnica Seldinger sotto guida ecografica. L'accesso di sinistra si utilizza per inserire l'ecografo intracardiaco (ICE), che ha diverse funzioni nella procedura di PFA: permette una migliore visualizzazione della fossa ovale per eseguire la puntura transtettale, permette di escludere la presenza di trombi in auricola nei pazienti in cui non vi è indicazione all'esecuzione del TEE, permette di verificare l'anatomia ed il numero delle vene polmonare ed infine permette di valutare se c'è un buon contatto tra il catetere ablatore e l'ostio delle vene polmonari. Gli accessi femorali di destra sono utilizzati uno per il posizionamento del catetere decapolare in seno coronarico e l'altro per il catetere ablatore FARAWAVE.

Si posiziona l'elettrocattetero decapolare deflettibile in seno coronarico per il mappaggio dell'anulus mitralico e per valutare, insieme all'ECG di superficie, se insorgono arresti sinusali transitori durante l'erogazione di energia elettrica ad alto voltaggio.

Si posiziona l'introduttore lungo SL0 a livello della fossa ovale e si esegue la puntura transtettale sotto guida fluoroscopica ed ecocardiografica intracardiaca. Si sostituisce l'introduttore fisso da transtettale con introduttore deflettibile FARADRIVE 17 F, all'interno del quale si avanza un catetere ablatore (FARAWAVE, Pulsed Field Ablation catheter) con guida esposta nelle vene polmonari eseguendo 4+4 erogazioni (basket + flower) in ciascuna vena polmonare. Prima della prima erogazione viene effettuata una fiala di Atropina endovena per aumentare la frequenza ed evitare gli arresti sinusali. Ogni 2 erogazioni a basket o flower si ruota il catetere di 36° per favorire l'isolamento circonfenziale delle vene.



Figura 7. Preparazione del catetere Faraweve: configurazione “basket”



Figura 8. Preparazione del catetere Faraweve: configurazione “flower”

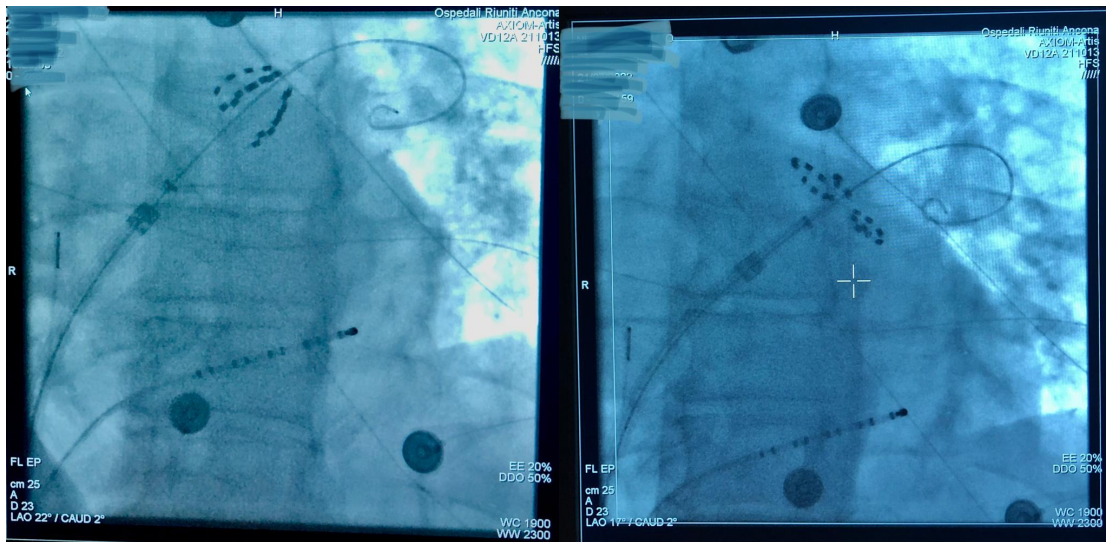


Figura 9. Le immagini in fluoroscopia rappresentano: a sinistra la configurazione basket e quella di destra la configurazione flower del catetere Farawave in vena polmonare superiore sinistra (LAO circa 30°)

Terminata la procedura ablativa si ricontrrollano le vene polmonari per valutare se sono presenti segnali elettrici residui e per valutare il blocco in uscita, mettendo il catetere in vena polmonare e stimolando ad alto voltaggio (10V-2ms) da ogni spline del catetere; qualora si registrassero potenziali di vena o se il potenziale venisse trasmesso all' atrio si completerebbe l'isolamento (touch-up) mediante 4 erogazioni a basket.

Nelle forme di FA persistente la procedura ablativa si conclude con l'isolamento della parete posteriore con catetere in conformazione a flower, senza guida esposta, con 2 erogazioni in ogni punto della parete posteriore.

Al termine della procedura vengono estratti tutti gli elettrocateri e gli introduttori, viene somministrata la Protamina e si conclude con emostasi per compressione manuale e medicazione compressiva.

Infine, si valutano i parametri vitali del paziente, l'elettrocardiogramma e l'assenza di versamento pericardico all'ecocardiogramma.

Follow-up

A tutti i pazienti sottoposti ad ablazione viene sconsigliata attività sportiva per almeno 2 settimane, a causa del cateterismo venoso centrale eseguito.

Tutti i pazienti hanno eseguito un monitoraggio Holter ECG di 24 ore a 3 mesi dopo la procedura e dopo 3-4 mesi sono stati sottoposti a valutazione clinica in-office con esecuzione di ECG a 12 derivazioni e valutazione della sintomatologia. I pazienti per i quali non è stato possibile programmare un controllo ambulatoriale sono stati valutati mediante monitoraggio telefonico. Tutti i pazienti sono stati valutati a 6 mesi con monitoraggio telefonico. Quando i pazienti hanno riportato sintomi quali palpitazioni, vertigini o sincope durante il follow-up, è stato consigliato loro di contattare immediatamente i propri medici per la valutazione dei parametri vitali, l'ECG a 12 derivazioni e il monitoraggio Holter delle 24 ore.

End-point dello studio

L'end-point primario dello studio è quello di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'ablazione transcateretere mediante PFA. L'end-point secondario dello studio è quello di valutare l'andamento peri-procedurali dei biomarcatori di infiammazione e di miocardio-necrosi nei pazienti sottoposti a PFA.

Analisi statistica e risultati

L'analisi statistica è stata effettuata andando a valutare la normalità delle variabili continue con il test di Shapiro-Wilk; le variabili distribuite in modo Gaussiano sono state presentate in termini di media e deviazione standard (DS), mentre le variabili non normalmente distribuite sono state valutate in termini di mediana e range interquartile (IQR). Gli eventi al follow-up sono stati valutati con modalità *time-to-event* secondo il metodo Kaplan-Meier. Per le analisi statistiche è stato impiegato il software Rstudio (RStudio Inc., Boston, MA).

| <u>Caratteristiche della popolazione di pazienti</u> | |
|---|--------------------|
| Età- anni | 65 ± 9 |
| Maschi/Femmine- n (%) | 70 (70%) /30 (30%) |
| FA parossistica- n (%) | 71 (71%) |
| FA early persistent- n (%) | 5 (5%) |
| FA persistente- n (%) | 21 (21%) |
| FA long standing- n (%) | 3 (3%) |
| <u>Fattori di rischio cardio-vascolari</u> | |
| Ipertensione- n (%) | 59 (59%) |
| Diabete- n (%) | 10 (10%) |
| Dislipidemia- n (%) | 60 (60%) |
| eGFR<45 mL/min- n (%) | 0 |
| BPCO- n (%) | 5 (5%) |
| Cardiomiopatia ipertrofica (ICM) - n (%) | 1 (1%) |
| Cardiomiopatia dilatativa (IDC) - n (%) | 0 |
| Tachi-cardiomiopatia- n (%) | 7 (7%) |
| Cardiomiopatia valvolare (VCM) - n (%) | 3 (3%) |
| Displasia aritmogenica del ventricolo di destra (ARVD) - n (%) | 0 |
| Sindrome coronarica cronica (CCS) - n (%) | 16 (16%) |
| Miocardite- n (%) | 0 |
| Sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS) - n (%) | 4 (4%) |
| Indice di massa corporea (BMI) Kg/m² | 27,0± 4,5 |
| CHA₂DS₂-VASc score | 2 (1-3) |

Tabella 3. Caratteristiche della popolazione

La popolazione dello studio include un totale di 100 pazienti. L'età media dei pazienti arruolati è di 65 ± 9 anni, di questi il 70 % sono uomini ed il 30% sono donne.

All'ingresso la maggior parte dei pazienti sottoposti ad ablazione presentava fibrillazione atriale parossistico (n=71), in minor misura fibrillazione atriale early persistent (FA sostenuta da meno di 3 mesi; n=5), persistente (n=21) e long standing persistent (FA sostenuta da più di un anno; n=3).

Per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolari, questi vengono riportati in tabella 3. L'indice di massa corporea medio è di $27 \pm 4,5$ Kg/m². Il CHA₂DS₂-VASc score mediano della popolazione presa in considerazione era 2.

In tabella 3 sono riportate anche le cardiopatie strutturali diagnosticate nei pazienti sottoposti ad ablazione di FA; in particolare 16 pazienti avevano storia di cardiopatia ischemica e 7 pazienti avevano in anamnesi episodi di tachi-cardiomiopatia.

| <u>Terapia all'ingresso</u> | |
|------------------------------------|----------|
| Amiodarone- n (%) | 7 (7%) |
| Sotalolo- n (%) | 3 (3%) |
| Beta-bloccante- n (%) | 55 (55%) |
| Flecainide- n (%) | 39 (39%) |
| Propafenone- n (%) | 2 (2%) |
| Calcio-antagonisti- n (%) | 4 (4%) |
| Dronedarone- n (%) | 2 (2%) |

Tabella 4. Terapia all'ingresso

In tabella 4 viene riportata la terapia d'ingresso dei pazienti sottoposti ad ablazione. Più del 50% dei pazienti veniva trattato con terapia Beta-bloccante e circa il 60% dei pazienti era in trattamento con terapia antiaritmica.

| <u>Dettagli pre-procedurali</u> | |
|---|------------|
| Frazione d'eiezione (EF) % | 59 ± 7 |
| Volume atrio di sinistra (LAV) mL/m² | 37 ± 10 |
| Insufficienza mitralica (IM) lieve- n (%) | 68 (68%) |
| Insufficienza mitralica (IM) moderata- n (%) | 17 (17%) |
| Insufficienza mitralica (IM) severa- n (%) | 0 |
| Ecocardiogramma trans-esofageo (TEE) - n (%) | 54 (54%) |
| <u>Dettagli procedurali</u> | |
| Tipo di approccio: transettale- n (%) | 100 (100%) |
| Utilizzo dell'ICE - n (%) | 89 (89%) |
| Utilizzo dei sistemi di mappaggio: Carto - n (%) | 11 (11%) |
| Utilizzo dei sistemi di mappaggio: Carto - n (%) | 4 (4%) |
| CVE procedurale- n (%) | 25 (25%) |
| Durata scopia (min) | 20 (16-23) |
| Tempo procedura totale (min) | 75 (65-95) |
| Altre erogazioni: parete posteriore (PW) - n (%) | 29 (29%) |
| Altre erogazioni: tetto - n (%) | 18 (18%) |
| Altre erogazioni: appendice atrio sinistro (LAA) - n (%) | 2 (2%) |
| Complicanze maggiori- n (%) | 0 |
| Complicanze vascolari- n (%) | 5 (5%) |

Tabella 5. Dettagli pre-procedurali e procedurali

L'ecocardiogramma transtoracico eseguito nei pazienti ha riscontrato una frazione di eiezione (EF) media del 59% (\pm 7%), un volume atriale sinistro (LAV) medio di 37 (\pm 10) mL/m² e un'insufficienza mitralica (IM) lieve in 68 pazienti e moderata in 17.

Infine, l'ecocardiogramma trans-esofageo è stato eseguito in 54 pazienti, per valutare la presenza/assenza di trombi.

La procedura ablativa in questi pazienti è stata eseguita secondo un protocollo anestesilogico e aritmologico condiviso; i dati procedurali che sono stati valutati sono:

- Utilizzo dell'ICE: è stato eseguito in 89 pazienti;
- Il sistema di mappaggio è stato integrato nello SEE in 15 pazienti, rispettivamente il sistema CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) in 11 (11%) pazienti e l'EnSiteNavX (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA) in 4 (4%) pazienti;
- La cardioversione elettrica (CVE) peri-procedurale è stata effettuata in 25 (25%) dei pazienti.
- Il tempo di scopia mediano è stato di 20 minuti;
- Il tempo di procedura (skin-to-skin) mediano è stato 75 minuti;
- Le erogazioni aggiuntive sono state 49, in relazione alle caratteristiche del paziente e dal tipo di FA: in 29 pazienti è stata isolata-omogenizzata la parete posteriore (PW), in 18 pazienti il tetto e in 2 pazienti è stata isolata l'auricola sinistra (LAA);
- Non si sono verificate complicanze maggiori. Tra le complicanze minori, quelle vascolari sono state evidenziate in 5 pazienti (5%) (pseudo-aneurismi, nessuno dei quali ha necessitato di correzione chirurgica).

| <u>Parametri laboratoristi</u> | | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | 0h | 3h | 24h | 48h |
| Emoglobina (Hgb) (g/dL) | 14,3 (13,6-15,0) | 13,7 (13,0-14,4) | 13,1 (12,2-13,8) | 12,6 (11,7-13,3) |
| Ematocrito (Hct) % | 44 (41,4-45,6) | 41,7 (40,0-43,8) | 39,7 (37,7-2,1) | 38,3 (36,2-40,5) |
| Piastrine (n/mm³) | 206000 (172000- 233000) | 181000 (158500- 217500) | 181000 (156500- 207500) | 167000 (147750- 197000) |
| Globuli bianchi (n/mm ³) | 6040 (5275-7145) | 9140 (7858-11013) | 9130 (6735-10885) | 7615 (6383-8770) |
| Creatinina (mg/dL) | 0,87 (0,74-0,99) | 0,83 (0,73-0,97) | 0,92 (0,78-1,04) | 0,92 (0,76-1,04) |

| | | | | |
|--|------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Proteina C reattiva (PCR) (mg/dL) | 0,3 (0,3-0,5) | 0,3 (0,3-0,6) | 0,8 (0,5-1,4) | 1,0 (0,5-1,9) |
| Ferritina (ng/mL) | 115 (57-204) | 169 (91-339) | 223 (152-368) | 221 (151-336) |
| Fibrinogeno (mg/dL) | 316 (278-401) | 349 (281-398) | 349 (295-421) | 367 (313-444) |
| Troponina (ng/L) | 6 (4-9) | 15057 (7533-23567) | 6000 (4300-9558) | 4585 (3143-7300) |
| Mioglobina (µg/L) | 58 (45-72) | 236 (175-316) | 91 (66-139) | 64 (49-92) |
| CK-MB (ng/mL) | 1,6 (1,2-4,0) | 52,0 (35,7-73,5) | 23,4 (15,4-34,2) | 5,2 (3,3-8,2) |
| NT-pro-BNP (pg/mL) | 199 (65-522) | 183 (76-398) | 227 (129-444) | 201 (101-382) |

Tabella 6. Esami di laboratorio; i dati sono rappresentati come mediana (IQR)

I parametri di laboratorio presi in esame sono sintetizzati nella tabella 6. È possibile visualizzare la loro evoluzione nel tempo, utile per valutare in che modo l'elettroporazione determina miocardio-necrosi e infiammazione.

| <u>Terapia antiaritmica alla dimissione</u> | |
|--|----------|
| Beta bloccante- n (%) | 64 (64%) |
| Amiodarone- n (%) | 29 (29%) |
| Flecainide- n (%) | 53 (53%) |
| Sotalolo- n (%) | 0 |
| Propafenone- n (%) | 0 |
| Fleiderina- n (%) | 1 (1%) |
| Dronedarone- n (%) | 1 (1%) |
| Nessun farmaco- n (%) | 4 (4%) |
| <u>Recidiva precoce</u> | |
| Numero di recidive precoci- n (%) | 5 (5%) |

Tabella 7. Terapia antiaritmica alla dimissione.

La terapia antiaritmica in dimissione è sintetizzata in tabella 7; si può notare che il 64% dei pazienti viene trattato con Beta-bloccanti, la Flecainide è somministrata nel 53% dei pazienti e l'Amiodarone nel 29% dei soggetti. Soltanto il 4% dei pazienti in dimissione non presenta nessun farmaco antiaritmico.

| <u>Sottopopolazione over 75</u> | |
|---|-------------------------------------|
| Numero di pazienti- n (%) | 15 (15% della popolazione generale) |
| Età- anni | 79± 3 |
| Maschi/Femmine- n (%) | 11 (73%) /4 (27%) |
| FA parossistica- n (%) | 14 (93%) |
| FA persistente- n (%) | 1 (7%) |
| CHA₂DS₂-VASc score | 4 (3-5) |
| Utilizzo dei sistemi di mappaggio- n (%) | 0 |
| Durata scopia (min) | 19 (17-23) |
| Tempo procedura totale (min) | 73 (65-85) |
| Altre erogazioni: parete posteriore (PW) - n (%) | 2 (13%) |
| Altre erogazioni: tetto - n (%) | 2 (13%) |
| Altre erogazioni: appendice atrio sinistro (LAA) - n (%) | 1 (7%) |
| Recidive precoci- n (%) | 0 |
| Complicanze - n (%) | 0 |

Tabella 8. Dettagli relativi agli over 75 anni

La popolazione over 75 anni, in cui sono stati inclusi i pazienti con età maggiore o uguale a 75, è composta da 15 pazienti. L'età media dei pazienti è di 79 ± 3 anni, di questi il 73% sono uomini ed il 27% sono donne, con un CHA₂DS₂-VASc score mediano di 4. All'ingresso quasi la totalità dei pazienti presentavano fibrillazione atriale di tipo parossistico (n=14), uno solo FA persistente.

È stata eseguita secondo un protocollo anestesilogico e aritmologico condiviso e replicato in tutti i pazienti la procedura ablativa.

I dati procedurali emersi sono:

- Il tempo di scopia procedurale mediano è 19 minuti;
- Il tempo di procedura (skin-to-skin) mediano è di 73 minuti;
- Le erogazioni aggiuntive sono state 5, rispettivamente in 2 pazienti è stata isolata la parete posteriore (PW), in 2 pazienti il tetto e in 1 paziente è stata isolata l'auricola sinistra (LAA);
- Le recidive precoci non sono state osservate in nessun soggetto;
- Le complicanze maggiori e minori non sono state riscontrate in nessun paziente.

Per quanto riguarda l'efficacia a breve-medio termine, sono stati inclusi nella valutazione dell'efficacia soltanto i primi 75 pazienti; 25 pazienti sono stati esclusi dalla valutazione in quanto avevano effettuato la procedura nei 3 mesi precedenti, considerati come "blinking period".

Il follow-up (FU) medio è stato di 6 mesi (± 2) e i pazienti in cui è stata riscontrata una recidiva al a partire dai 3 mesi successivi alla procedura sono stati 11 (14%); 86% dei pazienti sottoposti a procedura ablativa mediante PFA invece, ad un FU medio di 6 mesi non ha avuto alcuna recidiva di FA.

Dei pazienti valutati in follow-up 53 (70%) erano stati sottoposti ad ablazione di FA parossistica, 22 (30%) ad ablazione di FA persistente. Ad un FU medio di circa 6 mesi in entrambi i gruppi di pazienti, 5 (9%) pazienti con FA parossistica e 6 pazienti (27%) hanno recidivato.

Discussione

L'ablazione transcatetere con elettroporazione rappresenta una nuova metodologia introdotta nel campo della cardiologia interventistica per il trattamento della fibrillazione atriale. Questa metodica è dotata di cardio-selettività: il danno necrotico secondario all'esposizione del tessuto ad un campo elettrico di 2KV per qualche millisecondo non va a ledere le strutture circostanti.

Lo studio è stato eseguito in un singolo centro italiano nel periodo di tempo che va da luglio 2022 ad aprile 2023. La popolazione inclusa nello studio presenta un'età media pari a 65 (± 9) anni; essendo la fibrillazione atriale una patologia tipica della popolazione anziana abbiamo analizzato anche la sottopopolazione dei pazienti trattati con età superiore o uguale a 75 anni (15 pazienti); l'età media dei pazienti trattati è relativamente alta; infatti, l'elettroporazione risulta priva delle principali complicanze associate alle forme di energia a calore, dunque sicura anche nella popolazione anziana. La forma di fibrillazione atriale più rappresentata è la forma parossistica (n=71), in minor misura quella persistente (n=21); infatti, essendo una metodica one-shot e priva di sistema di mappaggio incorporato, la PFA è una metodica indicata in prima linea nei pazienti con fibrillazione atriale parossistico o early persistent. Le caratteristiche di sesso, età e fattori di rischio cardio-vascolari dei pazienti presi in esame rispecchiano i dati epidemiologici presenti in letteratura¹⁰¹; per quanto riguarda i fattori di rischio cardio-vascolare, quelli maggiormente rappresentativi nella popolazione in studio sono l'ipertensione arteriosa, il sovrappeso e la sindrome coronarica cronica (SCC): tutti questi fattori risultano essere infatti dei fattori di rischio per la fibrillazione atriale parossistica⁷⁷.

I candidati alla procedura ablativa sono stati sottoposti a diversi esami strumentali, tra questi l'ecocardiogramma che fornisce molte informazioni predittive del successo del trattamento. Nella popolazione arruolata si può osservare una frazione d'eiezione conservata, pari a $59 \pm 7\%$ e un volume atriale di sinistra lievemente aumentato, pari a 37 ± 10 mL/m²: queste condizioni sono perditori positivi per una buona risposta all'ablazione transcatetere e rendono il rischio di recidiva molto basso⁷⁷; inoltre, in questi pazienti l'intervento precoce previene l'insorgenza dei meccanismi di mantenimento e progressione⁴⁵. L'approccio del centro risulta essere, come suggerito da tutte le più recenti

raccomandazioni, il quanto più precoce possibile, quando dunque l'atrio sia di dimensioni ridotte e la fibrillazione atriale non abbia instaurato i meccanismi che la portano ad essere persistente. Infine, un ulteriore reperto riscontrato nei pazienti sottoposti ad ablazione è la presenza di insufficienza mitralica (n=85) di grado lieve o moderato, fattore che rientra nei fattori predisponenti all' insorgenza della FA¹⁴ predisponendo infatti alla dilatazione dell'atrio sinistro.

Osservazioni principali

In questo studio abbiamo valutato in primo luogo la sicurezza e l'efficacia della metodica; in secondo luogo, abbiamo analizzato gli indicatori clinici e laboratoristici.

Tempo di procedura

Il tempo di procedura rappresenta il lasso di tempo che intercorre tra il momento in cui vengono reperiti gli accessi vascolari periferici e la fine dell'atto interventistico, ovvero quando, dopo l'isolamento delle vene polmonari e le relative manovre di conferma (test all' adenosina e pacing differenziale), vengono estratti cateteri e introduttori. Il tempo procedurale mediano osservato è di 75 (65-95) minuti. Il tempo procedurale mediano risulta essere numericamente inferiore ai tempi riportati in letteratura relativi alle procedure eseguite con radiofrequenza. La PFA abbatte notevolmente i tempi procedurali, a scapito tuttavia dell'assenza della ricostruzione della mappa anatomica ed elettrica dell'atrio sinistro.

Tempo di fluoroscopia

La fluoroscopia è una tecnica radiologica che viene utilizzata durante la procedura, insieme all' ICE, per la realizzazione della puntura transettale e per valutare il corretto posizionamento del catetere nelle vene polmonari. Questa tecnica impiega radiazioni ionizzanti, per cui l'esposizione del paziente e dell'operatore alle radiazioni stesse è un parametro importante da tener conto nella valutazione della metodica.

Il tempo di scopia mediano è stato di 20 (16-23) minuti. Confrontandolo ai tempi di fluoroscopia delle tradizionali metodiche ablativistiche termiche, risulta essere simile, talvolta maggiore; questa differenza è verosimilmente attribuibile al fatto che la PFA è totalmente guidata dalla fluoroscopia, non essendo integrata ad un sistema di mappaggio. Sia la puntura transettale, sia il corretto posizionamento del catetere nelle vene polmonari, sia le rotazioni tra un'erogazione e l'altra vengono effettuate sotto guida fluoroscopica.

Dettagli procedurali: utilizzo ICE, mappaggio ed erogazioni aggiuntive

L'ecocardiogramma intracardiaco (ICE) è stato utilizzato in 89 pazienti; il largo impiego dell'ICE è legato a necessità procedurali in quanto il sistema PFA non è integrato a sistemi di mappaggio elettro-anatomico. Essendo un dispositivo di supporto permette di migliorare l'esecuzione della puntura transettale, visualizzare la presenza/assenza di trombi intracavitari e permette la corretta visualizzazione dell'anatomia delle vene polmonari: permette di individuare eventuali rami intermedi, di individuare osti comuni e di evidenziare un buon contatto tra catetere ed endocardio. D'altronde, anche i dati riportati negli studi IMPULSE, PEFCAT e PEFCAT II¹⁰² mostrano come l'isolamento delle vene polmonari al mappaggio elettro-anatomico a 3 mesi sia superiore nei pazienti sottoposti a PFA con l'ausilio dell'ICE.

Il sistema di mappaggio è stato integrato al trattamento ablativo in 15 pazienti, rispettivamente il sistema CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) è stato utilizzato in 11 (11%) pazienti e l'EnSiteNavX (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA) in 4 (4%) pazienti. Il mappaggio elettro-anatomico risulta essere particolarmente utile nella valutazione della corretta omogenizzazione della parete posteriore e dell'isolamento dei foci extra-polmonari (es. auricola sinistra). Il nostro centro ha integrato la PFA con sistemi di mappaggio principalmente a tale scopo.

L'immagine sottostante rappresenta infatti un caso in cui la vena polmonare inferiore destra non era stata individuata in guida fluoroscopica durante la procedura di PFA; soltanto con il mappaggio elettro-anatomico è stato possibile individuare la vena, e successivamente sottoporla alle erogazioni come da protocollo.

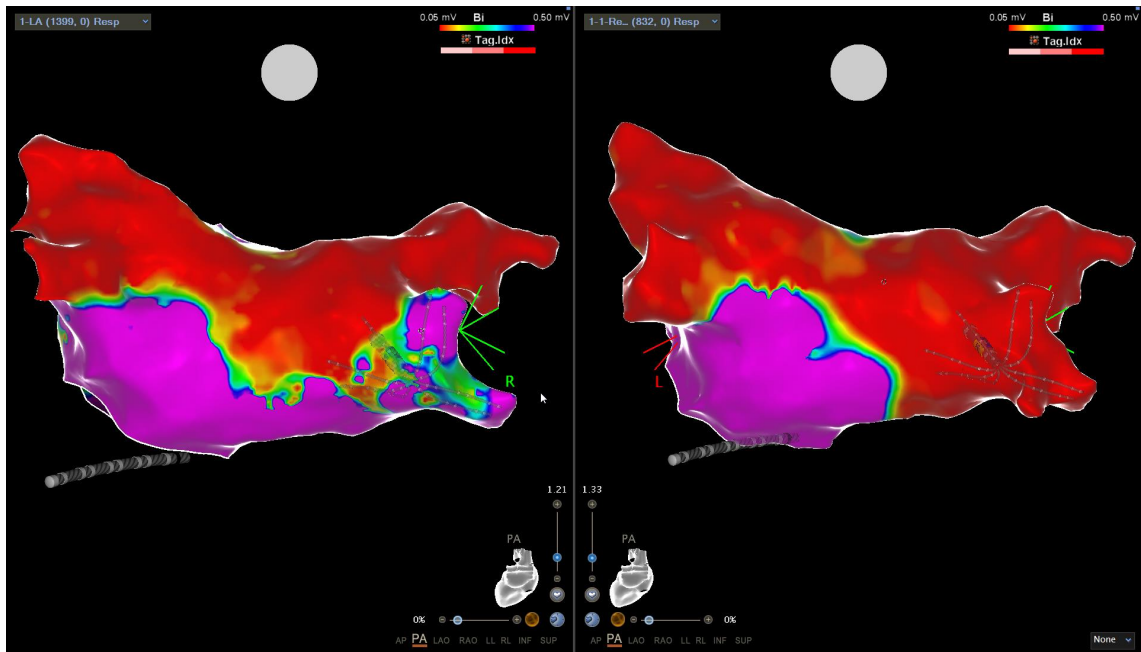


Figura 10. Figura 11. A sinistra è possibile osservare il mappaggio elettroanatomico dell'atrio sinistro in cui le vene polmonari di sinistra e la vena polmonare superiore di destra risultano isolate; anche la parete posteriore risulta isolata; la vena polmonare inferiore di destra risulta invece connessa. La figura di destra mostra come, al remap dopo ulteriori erogazioni, anche la vena polmonare inferiore destra risulta isolata.

Le erogazioni aggiuntive sono state eseguite nei pazienti in cui non si è raggiunto l'isolamento completo verificato con pacing e test all' adenosina. In particolare, nella coorte presa in esame sono state erogate in 29 pazienti lesioni a livello della parete posteriore, tipica sede di isolamento delle forme di FA persistente, in 18 pazienti le erogazioni sono state effettuate a livello del tetto e in 2 pazienti l'isolamento è stato completato con erogazioni aggiuntive a livello dell'appendice dell'atrio di sinistra.

Sicurezza

In nessun paziente si sono verificate complicanze maggiori quali morte, perforazione cardiaca, tamponamento cardiaco. Tra le complicanze minori nel 5% circa dei pazienti vi sono state complicanze di tipo vascolare (pseudo-aneurismi). L'ematoma inguinale allo stesso modo si è verificato in circa il 6% dei pazienti; quest'ultimo dato potrebbe essere

imputato probabilmente alle dimensioni eccessive dell'introduttore 17F. I risultati ottenuti sono sovrapponibili con i dati proposti nel registro MANIFEST-AF¹⁰⁰.

In nessun paziente, come riportato in letteratura, si sono verificati danni al nervo frenico, danni esofagei o stenosi delle vene polmonari.

Risposta cardiaca e sistemica alla procedura

Il protocollo di studio prende in esame diversi parametri di laboratori che sono stati valutati in diversi momenti; al tempo 0 (pre-procedura) e dopo 3, 24, 48 ore la procedura. I valori sono riportati in tabella 6.

L' emoglobina (Hgb) e l'ematocrito (Hct) vanno incontro a lieve diminuzione nelle 48 ore successive all'intervento, probabilmente a causa di lievi perdite di sangue durante la procedura e alla diluizione da infusione di discreti volumi di soluzione fisiologica peri e post procedura. La funzionalità renale valutata mediante la creatinina non subisce modificazioni significative. Gli indici di infiammazione presi in esame sono: globuli bianchi, PCR, ferritina e fibrinogeno: questi aumentano gradualmente nel periodo post-procedurale con un picco a 24-48 ore legato alla risposta infiammatoria attivata dalla necrosi dei miocardiociti. Il dato indica una progressiva attivazione della risposta infiammatoria con picco dopo 24-48 ore e una progressiva diminuzione.

Gli indici di danno miocardico valutati sono troponina, mioglobina, CK-MB; tutti gli indici indagati presentano un picco a 3 ore dalla procedura, ma già in prima e seconda giornata cominciano a diminuire ad indicare una morte selettiva e istantanea dei cardiomiociti, senza alcun danno di elevata entità nelle ore o giorni successivi all'ablazione.

Come indice di scompenso cardiaco (HF) è stato analizzato NT-pro-BNP i cui valori sono rimasti stabili, ad indicare che la metodica ablativa non promuove alcuna quadro di insufficienza cardiaca.

Follow-up

La PFA, limitatamente al numero limitato di pazienti e al follow-up di pochi mesi, sembra essere una tecnica perlomeno equiparabile in termini di efficacia, come anche recentemente dimostrato in letteratura, alle tecniche tradizionali come crioablazione e ablazione a radiofrequenza.

La sotto-analisi dei pazienti trattati presso il nostro centro mostra come l'efficacia, con un follow-up medio di 6 mesi, sia maggiore nei pazienti con FA parossistica rispetto ai pazienti con FA persistente.

Pazienti Over-75

Essendo una patologia tipica dell'invecchiamento è importante anche valutare le caratteristiche della sottopopolazione over 75. I pazienti di questo gruppo sono 15 e rappresentano il 15% dell'intera popolazione dello studio.

La popolazione anziana con comorbidità rappresenta una delle principali indicazioni all'utilizzo di questa metodica. I dati sono positivi in termini di efficacia e sicurezza poiché le recidive precoci sono nulle e non sono state osservate complicanze.

Analizzando i dati ottenuti possiamo affermare che la procedura ablativa con metodica PFA è stata eseguita con successo in tutti i pazienti e le complicanze peri-procedurali maggiori sono nulle. Le uniche complicanze riscontrate nel nostro centro sono rappresentate da pseudo-aneurismi vascolari ed ematomi inguinali, complicanze minori che non incidono negativamente sugli out-comes del paziente. La coorte di studio è stata sottoposta ad un follow-up a 3 e 6 mesi dopo la procedura ed è emerso che:

- L'efficacia della procedura a breve e medio termine è ottima con il mantenimento del ritmo sinusale;
- La sicurezza è un aspetto importantissimo di questa nuova tecnologia in cui la cardioselettività permette di effettuare l'interventi senza complicanze maggiori;
- Le recidive precoci sono state evidenziate solo in 5 pazienti;

- I tempi procedurali e di scopia sono favorevoli e l'approccio interventistico è più rapido esponendo il paziente a minori dosi di anestetico e minore esposizione alle radiazioni.

Limiti

Questo studio rappresenta l'esperienza iniziale di un singolo centro italiano, per cui i limiti sono rappresentati dalla scarsa numerosità campionaria, dall' assenza di gruppi di confronto e dalla curva di apprendimento degli operatori. Per avere dati più rappresentativi della reale efficacia a lungo termine sarebbe necessario prendere in considerazione più procedure, effettuate da diversi operatori e un follow-up più lungo.

Conclusione

Lo studio effettuato coinvolge un singolo centro di Aritmologia italiano e rappresenta l'esperienza iniziale nell' impiego dell'elettroporazione con il sistema Pulsed Field Ablation (PFA). I risultati dello studio nel trattamento della FA parossistica e persistente hanno dimostrato che tale metodica risulta essere efficace e sicura. I dati a riguardo sono incoraggianti e l'impiego di questa metodica che sfrutta i campi pulsati sembra essere superiore rispetto alle tradizionali metodiche termiche, in particolar modo in termini di sicurezza. Sono necessari ulteriori studi di confronto tra le diverse tecnologie ablative che includano una coorte di pazienti più ampi, in più centri interventistici e con un follow-up di maggior durata per confermare i risultati da noi ottenuti in questa promettente esperienza iniziale.

La qualità del sistema PFA rappresenta, quindi, una nuova metodica da applicare nel trattamento della FA nei pazienti che soddisfano i criteri di inclusione e soprattutto nel paziente anziano poiché i risultati di questo studio e i dati in letteratura sono favorevoli. L'elettroporazione potrebbe diventare la metodica di scelta nel trattamento ablativo della FA in particolari classi di pazienti, come quelli anziani o nella FA parossistica come primo approccio.

BIBLIOGRAFIA

1. Steinberg, J. S., O'Connell, H., Li, S. & Ziegler, P. D. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **11**, (2018).
2. Braunwald, E., Douglas, L. M. & Douglas, P. Z. *Malattie del cuore di Braunwald. Trattato di medicina cardiovascolare*. (2016).
3. Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J. & Helm, R. H. Atrial Fibrillation. *Circ Res* **120**, 1501–1517 (2017).
4. Chugh, S. S. *et al.* Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation* **129**, 837–847 (2014).
5. Krijthe, B. P. *et al.* Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* **34**, 2746–2751 (2013).
6. Sheikh, A. *et al.* Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation: Epidemiology, Cost, and Implications for the Future. *Prog Cardiovasc Dis* **58**, 105–116 (2015).
7. Ball, J., Carrington, M. J., McMurray, J. J. V. & Stewart, S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* **167**, 1807–1824 (2013).
8. Ziad, I., John, M. & Douglas, Z. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology A Companion to Braunwald's Heart Disease*. (2018).
9. Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J. & Helm, R. H. Atrial Fibrillation. *Circ Res* **120**, 1501–1517 (2017).
10. Tsai, C.-T., Lai, L.-P., Hwang, J.-J., Lin, J.-L. & Chiang, F.-T. Molecular Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **52**, 241–250 (2008).
11. Lip, G. Y. H. *et al.* Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología

- (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* (2017) doi:10.1093/ehjcvp/pvx019.
12. Boriani, G. *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. *EP Europace* **17**, 1169–1196 (2015).
 13. Rahman, F. *et al.* Trajectories of Risk Factors and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in the Framingham Heart Study. *Hypertension* **68**, 597–605 (2016).
 14. Breithardt, G. & Baumgartner, H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J* **36**, 1794–1797 (2015).
 15. Leong-Sit, P. & Tang, A. S. L. Atrial fibrillation and heart failure. *Curr Opin Cardiol* **30**, 161–167 (2015).
 16. Kotecha, D. *et al.* Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **68**, 2217–2228 (2016).
 17. Violi, F., Soliman, E. Z., Pignatelli, P. & Pastori, D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc* **5**, (2016).
 18. Guo, X.-Y. *et al.* Atrial fibrillation is associated with an increased risk of myocardial infarction: Insights from a meta-analysis. *Atherosclerosis* **254**, 1–7 (2016).
 19. Soliman, E. Z. *et al.* Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment–Elevation Versus Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* **131**, 1843–1850 (2015).
 20. Pallisgaard, J. L. *et al.* Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* **23**, 621–627 (2016).
 21. Aune, D. *et al.* Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications* **32**, 501–511 (2018).

22. Klein, I. & Danzi, S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation* **116**, 1725–1735 (2007).
23. Wong, C. X. *et al.* Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* **1**, 139–152 (2015).
24. Miller, J. D. *et al.* Obesity, Exercise, Obstructive Sleep Apnea, and Modifiable Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **66**, 2899–2906 (2015).
25. Cadby, G. *et al.* Severity of OSA Is an Independent Predictor of Incident Atrial Fibrillation Hospitalization in a Large Sleep-Clinic Cohort. *Chest* **148**, 945–952 (2015).
26. Bakhai, A. *et al.* Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* **2**, 299–305 (2016).
27. Chamberlain, A. M. *et al.* Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Heart Rhythm* **8**, 1160–1166 (2011).
28. Larsson, S. C., Drca, N. & Wolk, A. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **64**, 281–289 (2014).
29. Voskoboinik, A., Prabhu, S., Ling, L., Kalman, J. M. & Kistler, P. M. Alcohol and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **68**, 2567–2576 (2016).
30. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S. & Dobrev, D. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. *Circ Res* **114**, 1483–1499 (2014).
31. Calkins, H. *et al.* 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *EP Europace* **20**, 157–208 (2018).
32. Li, W. *et al.* Additional Ablation of Complex Fractionated Atrial Electrograms After Pulmonary Vein Isolation in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **4**, 143–148 (2011).

33. Wijesurendra, R. S. & Casadei, B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart* **105**, 1860–1867 (2019).
34. Nattel, S. *et al.* Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J* **35**, 1448–1456 (2014).
35. Platonov, P. G., Mitrofanova, L. B., Orshanskaya, V. & Ho, S. Y. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *J Am Coll Cardiol* **58**, 2225–2232 (2011).
36. Nattel, S., Burstein, B. & Dobrev, D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **1**, 62–73 (2008).
37. Wijffels, M. C. E. F., Kirchhof, C. J. H. J., Dorland, R. & Allessie, M. A. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation. *Circulation* **92**, 1954–1968 (1995).
38. De Jong, A. M. *et al.* Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **89**, 754–765 (2011).
39. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S. & Dobrev, D. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. *Circ Res* **114**, 1483–1499 (2014).
40. Christ, T. *et al.* L-Type Ca²⁺ Current Downregulation in Chronic Human Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Activity of Protein Phosphatases. *Circulation* **110**, 2651–2657 (2004).
41. Caballero, R. *et al.* In Humans, Chronic Atrial Fibrillation Decreases the Transient Outward Current and Ultrarapid Component of the Delayed Rectifier Current Differentially on Each Atria and Increases the Slow Component of the Delayed Rectifier Current in Both. *J Am Coll Cardiol* **55**, 2346–2354 (2010).
42. Voigt, N. *et al.* Impaired Na⁺-dependent regulation of acetylcholine-activated inward-rectifier K⁺ current modulates action potential rate dependence in patients with chronic atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* **61**, 142–152 (2013).

43. VOIGT, N. *et al.* Differential phosphorylation-dependent regulation of constitutively active and muscarinic receptor-activated IK,ACh channels in patients with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **74**, 426–437 (2007).
44. Jalife, J. & Kaur, K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med* **25**, 475–484 (2015).
45. Allessie, M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **54**, 230–246 (2002).
46. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S. & Dobrev, D. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. *Circ Res* **114**, 1483–1499 (2014).
47. Charitos, E. I. *et al.* A Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies for the Detection of Atrial Fibrillation Recurrence. *Circulation* **126**, 806–814 (2012).
48. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* **42**, 373–498 (2021).
49. Gleason, K. T., Nazarian, S. & Dennison Himmelfarb, C. R. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress. *Journal of Cardiovascular Nursing* **33**, 137–143 (2018).
50. Freeman, J. V. *et al.* Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **8**, 393–402 (2015).
51. Blum, S. *et al.* Prospective Assessment of Sex-Related Differences in Symptom Status and Health Perception Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* **6**, (2017).
52. Kishore, A. *et al.* Detection of Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* **45**, 520–526 (2014).
53. Dussault, C. *et al.* Electrocardiographic Monitoring for Detecting Atrial Fibrillation After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **8**, 263–269 (2015).

54. Friberg, L. & Rosenqvist, M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* **39**, 453–460 (2018).
55. Bekwelem, W. *et al.* Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* **132**, 796–803 (2015).
56. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **37**, 2893–2962 (2016).
57. Chiang, C.-E. *et al.* Distribution and Risk Profile of Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation in Routine Clinical Practice. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **5**, 632–639 (2012).
58. Randolph, T. C. *et al.* Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J* **182**, 135–143 (2016).
59. Delgado, V. *et al.* Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage. *J Am Coll Cardiol* **70**, 3157–3172 (2017).
60. Donal, E. *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **17**, 355–383 (2016).
61. Wynn, G. J. *et al.* The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* **16**, 965–972 (2014).
62. Pokorney, S. D. *et al.* Cardioversion and subsequent quality of life and natural history of atrial fibrillation. *Am Heart J* **185**, 59–66 (2017).
63. Lip, G. Y. H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* **14**, 627–628 (2017).
64. Yoon, M. *et al.* Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost* **119**, 1695–1703 (2019).
65. Guo, Y. *et al.* Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: The mAFA (mAF-App) II randomised trial. *Int J Clin Pract* **73**, (2019).

66. Lip, G. Y. H., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A. & Crijs, H. J. G. M. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. *Chest* **137**, 263–272 (2010).
67. Fox, K. A. A. *et al.* Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open* **7**, e017157 (2017).
68. Hijazi, Z., Oldgren, J., Siegbahn, A. & Wallentin, L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem* **63**, 152–164 (2017).
69. Borre, E. *et al.* Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost* **118**, 2171–2187 (2018).
70. Hart, R. G., Pearce, L. A. & Aguilar, M. I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* **146**, 857 (2007).
71. Ruff, C. T. *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. *The Lancet* **383**, 955–962 (2014).
72. Siontis, K. C. *et al.* Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* **138**, 1519–1529 (2018).
73. Stanton, B. E., Barasch, N. S. & Tellor, K. B. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* **37**, 412–419 (2017).
74. Holmes, D. R. *et al.* Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet* **374**, 534–542 (2009).

75. Reddy, V. Y. *et al.* Percutaneous Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prophylaxis in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* **127**, 720–729 (2013).
76. Holmes, D. R. *et al.* Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol* **64**, 1–12 (2014).
77. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* **42**, 373–498 (2021).
78. Van Gelder, I. C., Rienstra, M., Crijns, H. J. G. M. & Olshansky, B. Rate control in atrial fibrillation. *The Lancet* **388**, 818–828 (2016).
79. Nikolaidou, T. & Channer, K. S. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J* **85**, 303–312 (2009).
80. Kotecha, D. & Piccini, J. P. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J* ehv513 (2015) doi:10.1093/eurheartj/ehv513.
81. Lim, K.-T. *et al.* Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* **9**, 498–505 (2007).
82. Zhang, Y.-Y. *et al.* Predictors of Progression of Recently Diagnosed Atrial Fibrillation in Registry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)–United States Cohort. *Am J Cardiol* **112**, 79–84 (2013).
83. Kirchhof, P. *et al.* Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **383**, 1305–1316 (2020).
84. Markey, G. C., Salter, N. & Ryan, J. Intravenous Flecainide for Emergency Department Management of Acute Atrial Fibrillation. *J Emerg Med* **54**, 320–327 (2018).
85. Galve, E. *et al.* Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: Results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* **27**, 1079–1082 (1996).

86. Bash, L. D. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Cardioversion by Vernakalant and Comparators in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* **26**, 167–179 (2012).
87. Schmidt, A. S. *et al.* Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J* **41**, 626–631 (2020).
88. Wanahita, N. *et al.* Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J* **155**, 310–315 (2008).
89. Pisters, R. *et al.* A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest* **138**, 1093–1100 (2010).
90. Dzeshka, M. S., Shantsila, A., Shantsila, E. & Lip, G. Y. H. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension* **70**, 854–861 (2017).
91. Kim, D. *et al.* Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **72**, 1233–1245 (2018).
92. Donnellan, E. *et al.* Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* **5**, 897–903 (2019).
93. Marrouche, N. F. *et al.* Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **378**, 417–427 (2018).
94. Erinjeri, J. P. & Clark, T. W. I. Cryoablation: Mechanism of Action and Devices. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **21**, S187–S191 (2010).
95. El Baba, M., Sabayon, D. & Refaat, M. Radiofrequency Catheter Ablation: How to Manage and Prevent Collateral Damage? *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* **11**, :4234-4240 (2020).
96. Junarta, J. *et al.* High-power short-duration versus standard-power standard-duration settings for repeat atrial fibrillation ablation. *Heart Vessels* **37**, 1003–1009 (2022).
97. Kuck, K.-H. *et al.* Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **374**, 2235–2245 (2016).

98. Batista Napotnik, T., Polajžer, T. & Miklavčič, D. Cell death due to electroporation – A review. *Bioelectrochemistry* **141**, 107871 (2021).
99. Reddy, V. Y. *et al.* Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* **7**, 614–627 (2021).
100. Erratum to: Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF). *EP Europace* **25**, 449–449 (2023).
101. Kornej, J., Börschel, C. S., Benjamin, E. J. & Schnabel, R. B. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circ Res* **127**, 4–20 (2020).
102. Reddy, V. Y. *et al.* Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* **7**, 614–627 (2021).