



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

---

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Esperienza monocentrica con il nuovo catetere Sphere-9  
nell'ablazione della fibrillazione atriale persistente:  
fattibilità, sicurezza ed efficacia a breve termine.**

---

**Single-center experience with the new Sphere-9  
catheter in the ablation of persistent atrial fibrillation:  
feasibility, safety, and short-term efficacy.**

**Relatore:**

**Prof. Antonio Dello Russo**

**Tesi di Laurea di:**

**Riccardo Villa**

**Correlatore:**

**Dott. Yari Valeri**

**Anno Accademico: 2025/2026**

## **Indice**

### **FIBRILLAZIONE ATRIALE**

#### **1. DEFINIZIONE**

- 1.1. Caratteristiche elettrocardiografiche
- 1.2. Classificazione

#### **2. EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

- 2.1. Epidemiologia
- 2.2. Fattori di rischio
- 2.3. Fattori genetici

#### **3. FISIOPATOLOGIA**

- 3.1. Meccanismi di innesco
- 3.2. Meccanismi di mantenimento
- 3.3. Meccanismi di progressione

#### **4. CLINICA**

#### **5. DIAGNOSI**

#### **6. TERAPIA**

##### 6.1. Management: il modello di cura ABC:

- A. Terapia Anticoagulante
- B. Terapia di controllo dei Sintomi
  - B1. Controllo della frequenza
  - B2. Controllo del ritmo
- C. Trattamento delle comorbidità ed ottimizzazione della funzione cardiovascolare

### **ABLAZIONE TRANS-CATETERE**

#### **1. TECNICA**

- 1.1. Radiofrequenza
- 1.2. Crioablazione
- 1.3. Elettroporazione
- 1.4. Sistema Affera e catetere Sphere-9 per il trattamento della fibrillazione atriale persistente
- 1.5. Sistemi di mappaggio

- 2. PROCEDURA**
- 3. INDICAZIONI**

## **STUDIO CLINICO**

- 1. INTRODUZIONE**
- 2. MATERIALI E METODI**
  - 2.1. Popolazione dello studio
  - 2.2. Ablazione della fibrillazione atriale persistente
  - 2.3. Endpoint dello studio
  - 2.4. Analisi statistica
- 3. RISULTATI**
  - 3.1. Caratteristiche basali dei pazienti
  - 3.2. Dati procedurali
- 4. DISCUSSIONE**
  - 4.1. Risultati principali
  - 4.2. Caratteristiche della popolazione
  - 4.3. Dati procedurali: efficienza e fattibilità
  - 4.4. Complicanze e sicurezza procedurale
  - 4.5. Efficacia a breve termine
  - 4.6. Limiti dello studio
- 5. CONCLUSIONE**
- 6. BIBLIOGRAFIA**

## **Abbreviazioni ed acronimi**

**ABC** *Atrial fibrillation Better Care*

**ACEi** inibitori dell'Angiotensin Converter Enzyme

**ACT** *Activation clot time*

**ARB** Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AT<sub>1</sub>)

**AV** Atrio-ventricolare

**cPAP** *Continuous positive airway pressure*

**CPVA** Ablazione circonfrenziale delle vene polmonari

**CRT** Terapia di re-sincronizzazione cardiaca

**DOACs** Anticoagulanti orali diretti

**DS** Deviazione Standard

**ECG** Elettrocardiografia

**EHRA** European Heart Rhythm Association

**EGM** elettrogrammi endocavitari

**FA** Fibrillazione Atriale

**FAeP** Fibrillazione atriale *early persistent*

**FTI** *Force-time integral*

**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

**HF<sub>r</sub>EF** Scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione

**HF<sub>p</sub>EF** Scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata

**HR** *Hazard Ratio*

**ICM** *Implantable cardiac monitor* (loop recorder)

**IQR** Intervallo interquartile

**LMWH** Eparina a basso peso molecolare

**LSI** *Lesion index*

**LVEF** Frazione di eiezione del ventricolo sinistro

**NTpro-BNP** pro-ormone N-terminale del peptide natriuretico B

**OAC** Terapia anticoagulante orale

**OSAS** Sindrome delle Apnee Ostruttive Notturme

**PVI** Isolamento delle vene polmonari

**RCT** Studio controllato randomizzato

**SEE** Studio elettrofisiologico endocavitario

**SNA** Sistema nervoso autonomo

**TA** Tachicardia atriale

**TOE** Ecografia trans-esofagea

**TTE** Ecografia transtoracica

**UFH** Eparina non frazionata

**VKA** Antagonisti della Vitamina K

**VP** Vene Polmonari

**TAPSE** Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

**ICE** Ecocardiografia intracardiaca

**FPI** Isolamento al primo passaggio

**ATC** Ablazione transcatetere

**CVE** Cardioversione

**iVEDV** volume ventricolare sinistro telediastolico indicizzato

# Fibrillazione atriale

## 1. Definizione

L' FA è la più comune tachiaritmia sopraventricolare. Si caratterizza per un'attività elettrica atriale caotica ed 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 o troppo lento nella FA a bassa risposta) associato ad una perdita di coordinazione nella contrazione atriale che comporta un riempimento ventricolare non costante, in termini di volume, da un battito all'altro.

### 1.1 Caratteristiche elettrocardiografiche

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

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 sulla presenza di onde f e/o l'assenza delle onde P sinusali.<sup>2</sup>



Figura 1 ECG, esempio di FA. P. Libby, Braunwald's Heart Disease, Elsevier Health Sciences, 2021, XII ed.

## 1.2 Classificazione

Si classifica la FA in base alla modalità di presentazione, alla durata degli episodi aritmici, alla gestione clinica e all'eventuale modalità e tempistica di ritorno al ritmo sinusale. Nelle linee guida 2020 della Società Europea di Cardiologia (ESC), vengono distinti quattro pattern differenti di FA<sup>3</sup>:

- *FA di nuova insorgenza*: comprende ogni forma di FA non documentata precedentemente, indipendentemente dalla durata e dai sintomi associati;
- *FA parossistica*: condizione che termina spontaneamente o dopo intervento entro sette giorni dall'insorgenza; più frequentemente recede nelle prime 24 ore;
- *FA persistente*: condizione caratterizzata da FA di durata superiore a sette giorni, che include episodi che si arrestano mediante cardioversione elettrica o farmacologica in un periodo superiore a sette giorni;
- *FA long-standing persistent*: forma di FA che persiste per oltre un anno e che viene gestita mediante terapia di controllo del ritmo.

L'FA permanente non rientra nella classificazione fisiopatologica della FA, ma rappresenta, piuttosto, una condizione nella quale il clinico e il paziente accettano l'incapacità di ripristinare o mantenere il ritmo sinusale.

## **2 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

### **2.1 Epidemiologia**

La FA è una delle aritmie cardiache ad oggi più frequenti a livello mondiale<sup>4</sup> e la più diffusa in età adulta<sup>5</sup>. La prevalenza di FA negli adulti si attesta tra il 2 e il 4%. A livello epidemiologico secondo diversi studi è atteso un incremento globale della prevalenza della patologia<sup>6</sup>: ciò è legato all'attuale migliore possibilità diagnostica associata all'incremento dell'età media della popolazione<sup>7</sup>; dagli studi è inoltre suggerito un incremento delle patologie predisponenti alla FA (insufficienza renale, diabete e ipertensione) e delle complicanze principali ad essa associate come il tromboembolismo e l'ictus. Questa patologia si associa inoltre ad una morbilità e una mortalità significativa, ad una non trascurabile riduzione della qualità di vita nei pazienti e a costi per il sistema sanitario nazionale gravosi ed in costante aumento.

Nei paesi europei come l'Italia si ritiene che fino al 2.5 % della spesa sanitaria annuale totale sia legata a questa patologia<sup>8</sup>. Considerando ad oggi quindi la frequenza e l'impatto della FA è evidente come sia necessario un intervento precoce e mirato per la sua prevenzione e per una gestione immediata ed efficace della patologia e delle complicanze ad essa associate.

### **2.2 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.).<sup>9</sup>

#### **Fattori di rischio non modificabili:**

- Età. Rappresenta il fattore che maggiormente influisce a livello patogenetico. 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 anni. Sembra esserci una relazione lineare tra l'età e l'incidenza della FA. Possiamo associare ad esempio all'invecchiamento un certo grado di fibrosi miocardica e una progressiva sostituzione dei miocardiociti con tessuto adiposo, entrambi substrati per lo sviluppo di foci di alterata attività elettrica atriale.<sup>10</sup>

- Sesso. Gli individui di sesso maschile sono maggiormente coinvolti rispetto alle femmine con un rischio fino a 1.5 volte maggiore.
- Familiarità. Avere un parente di primo grado affetto dall'aritmia raddoppia il rischio di sviluppare questa patologia<sup>11</sup>. L'eredità genetico-familiare della patologia, poligenica nella maggior parte dei casi, sembra da ricercare in alterazioni geniche che favoriscono lo sviluppo di un'alterata attività elettrica atriale e l'insorgenza precoce della FA. Sono state riconosciute alcune forme monogeniche correlate principalmente a mutazioni di proteine canale del potassio. (KCNE2, KCNH2, KCNJ2) Queste modifiche sembrano favorire l'accorciamento del periodo di refrattarietà atriale facilitando l'insorgenza di circuiti di rientro<sup>12</sup>.
- Etnia. La patologia sembra insorgere maggiormente nelle popolazioni non caucasiche (ispanici, afroamericani, asiatici) rispetto a quelle caucasiche<sup>13</sup>.

### **Fattori di rischio modificabili**

- Obesità. Ha un ruolo nella genesi, nel mantenimento e nella progressione di malattia. Certa è infatti l'associazione con una maggior disfunzione diastolica, con uno stato pro-infiammatorio sistemico o con la dilatazione atriale<sup>14</sup>, tutte correlate a livello fisiopatologico con la FA. Si osserva inoltre un aumento del rischio di sviluppare FA dal 2 al 5% per ogni incremento del BMI (body mass index) di 1 unità. La prevalenza di FA e la sua gravità aumentano infine in correlazione allo spessore e alla densità dei depositi di grasso a livello pericardico<sup>15</sup>.
- Fumo. Si associa ad un aumento del rischio di sviluppo della FA di due volte. La correlazione con l'uso di tabacco è inoltre dose-dipendente<sup>16</sup>.

- Alcol. Genera un effetto tossico diretto sul tessuto miocardico, alterando la conduzione atriale e promuovendo al tempo stesso l'attivazione locale del sistema simpatico. Il Cardiovascular Health Study pone però l'attenzione su come gli astemi, i bevitori occasionali (<1 drink/settimana), i forti consumatori (>14 drinks/settimana) hanno lo stesso rischio di sviluppare FA<sup>17</sup>.
- Ipertensione. Essa è la principale responsabile di disfunzione diastolica. Il ventricolo quindi, sottoposto ad un certo grado di ipertrofia concentrica, espone l'atrio a maggiori pressioni che generano a loro volta un necessario compenso che esita in dilatazione progressiva degli atri. Questa dilatazione è essenziale come fattore predisponente all'aritmia. Aumentando il grado di disfunzione diastolica aumenta parallelamente anche il rischio di sviluppo di FA. L'ipertensione è inoltre un fattore di rischio indipendente che aggrava la possibilità di sviluppo di ictus nel paziente.
- OSAS. Essa è una patologia fortemente correlata alla FA. Si contraddistingue per fenomeni di ipossia, a cui si associano squilibri a livello del sistema nervoso autonomo dei pazienti affetti. Ha un importante ruolo nella genesi dell'aritmia ed aumenta il rischio di sviluppo di FA fino a cinque volte<sup>18</sup>.
- Scompenso cardiaco. Si tratta di una patologia frequentemente associata alla FA e la cui gravità è correlata ad una progressiva maggior possibilità di sviluppo della stessa.
- Ipertiroidismo e diabete mellito. Il primo sembra correlato ad un aumento del rischio di FA legato all'azione diretta degli ormoni tiroidei sui cardiomiociti<sup>19</sup>, mentre l'iperglicemia cronica tipica del diabetico aumenta lo stato pro-infiammatorio generale, oltre alla disfunzione autonoma del paziente ed è spesso associato all'obesità.
- IRC. Si correla ad un aumento di incidenza di FA di circa due-tre volte<sup>20</sup>.

### **2.3 Fattori genetici**

Sono state identificate varie mutazioni che causano FA familiare ed in generale predispongono alla FA. Si tratta di mutazioni con guadagno di funzione dei geni codificanti per i canali coinvolti nella generazione delle correnti di ripolarizzazione del potassio, che si traducono in un accorciamento del periodo di refrattarietà atriale, facilitando l'innescamento di circuiti atriali di rientro. Sono stati anche identificati polimorfismi multipli associati alla FA idiopatica postoperatoria o secondaria a cardiopatie strutturali<sup>21</sup>. Si tratta di polimorfismi che interessano i geni regolatori dei canali del potassio e del sodio, la sarcolipina, il sistema renina-angiotensina, la connessina 40, l'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS) e l'interleuchina-10. Le conseguenze di tali polimorfismi sono alterazioni dei flussi di calcio, della fibrosi, della conduzione e dell'infiammazione che predispongono alla FA.

## **3 Fisiopatologia**

A livello fisiopatologico, si possono identificare tre momenti principali nella determinazione della FA: l'innescamento dell'aritmia, il mantenimento e la progressione verso una forma più sostenuta. Pertanto, si può affermare che la FA rappresenta una malattia con un andamento progressivo<sup>22</sup>. I diversi pattern di FA, parossistica e persistente, come delineato nelle linee guida ESC 2020, mostrano nei pazienti una diversa determinazione dei momenti fisiopatologici coinvolti. Nella FA parossistica, i trigger, ovvero gli eventi scatenanti, rivestono un ruolo essenziale, mentre nella FA persistente assumono maggiore importanza i meccanismi di perpetuazione dell'aritmia.

### **3.1 Meccanismi di innescamento**

Il meccanismo responsabile della genesi della FA si basa sulla presenza di attività elettriche ectopiche a rapida scarica. La presenza di anomali circuiti di conduzione degli impulsi permette poi il perpetuarsi della fibrillazione.

Elementi ulteriori da considerare sono ad esempio la presenza di fibrosi interstiziale e la presenza di grasso a livello cardiaco: questi sono tutti substrati favorevoli all'innescamento dell'aritmia atriale.

Essenziale anche in una prospettiva terapeutica è successivamente capire dove si viene a generare l'innesco per la fibrillazione. Possono essere infatti individuate delle microaree, detti "foci ectopici" che hanno la capacità di scaricare l'impulso elettrico ad una frequenza maggiore rispetto alla frequenza del pacemaker sinusale. A livello anatomico i loci implicati e caratterizzati sono da ricercare a livello atriale (ad esempio allo sbocco della vena cava superiore, la parete posteriore dell'atrio sinistro o l'imbocco del seno coronarico) e a livello delle VP.

Considerando i diversi pattern di fibrillazione è stato osservato come nella FA parossistica è possibile trovare spesso un locus pro aritmogeno localizzato a livello delle VP<sup>23</sup>. Motivo per cui l'intervento ablativo, che tipicamente prevede la PVI, possa essere in grado di prevenire la recidiva in un'alta percentuale di pazienti affetti da forme di FA parossistica. Per la forma persistente è stato visto come l'ablazione con la sola PVI sia insufficiente. In questo caso è necessario integrare quindi questa procedura andando ad agire su loci diversi collocati a livello atriale, potenzialmente studiando la genesi ectopica con tecnica di mappatura.

Alla base dell'origine delle extrasistoli provenienti da suddette aree, che innescano l'aritmia, possiamo individuare sia cause strutturali che funzionali<sup>24</sup>. Tra i fattori strutturali, legati all'architettura e all'organizzazione delle fibre muscolari è interessante evidenziare la morfologia tissutale atriale, caratterizzata dalla presenza di fibre dotate di brusche variazioni nella loro collocazione (fattore facilitante l'attività ectopica) a livello delle VP. Un fattore invece di maggior rilevanza funzionale è la minor durata del periodo di refrattarietà nelle VP.

Fisiologicamente sappiamo che le cellule pacemaker atriali vanno incontro a fenomeni di depolarizzazione e ripolarizzazione grazie a specifiche correnti ioniche e canali di calcio (canali  $Ca^{2+}$  di tipo L, *ICaL*) e potassio (canali K rettificanti interni, *IK1*) associati ad una specifica corrente pacemaker (*If*). La genesi dell'attività elettrica ectopica si associa a uno squilibrio relativo alle correnti ioniche provocando un'alterazione dell'automatismo elettrico a livello atriale.

Le modalità principali in gioco sono la generazione di una post-depolarizzazione precoce (*Early afterdepolarizations, EDA*) data, durante la fase di ripolarizzazione, dal prolungamento della durata del potenziale d'azione, così come, sono possibili delle post-depolarizzazioni tardive (*Delayed afterdepolarization, DAD*), indotte durante la ripolarizzazione. Ad oggi le

DADs sono considerate il meccanismo probabilmente più importante dell'attività focale ectopica.

Analizzando poi i circuiti di micro rientro, questi possono essere distinti in singoli o multipli, anatomici o funzionali. Nel rientro anatomico l'onda circumnaviga un ostacolo refrattario e fisso (rappresentato ad esempio da aree fibrotiche) e genera un circuito stabile per localizzazione e lunghezza. Nel rientro di tipo funzionale si ha invece un potenziale precoce unidirezionale, circolante in vicinanza di una porzione refrattaria ma non fissa. Questa è generata dall'intrinseca variabilità elettrofisiologica atriale in termini di eccitabilità e refrattarietà.

I principali modelli di funzionamento dei fenomeni di rientro sono la teoria del leading circle e della spiral wave reentry:

*-Teoria del leading circle<sup>25</sup>*, prevede che un fronte d'eccitazione ruoti intorno ad un core ineccitabile e non delineabile anatomicamente. Dal fronte d'onda originano altre onde di eccitazione, alcune delle quali dirigendosi centrifugamente favoriscono l'attivazione del miocardio circostante, mentre altre dirigendosi centripetamente sono fondamentali per il mantenimento della refrattarietà del core del circuito. Dunque, il core risulta semplicemente una barriera funzionale, simulando quello che sarebbe il comportamento di una barriera anatomica (per es. una cicatrice).

*-Teoria della spiral wave reentry<sup>26</sup>*, prevede che si realizzi una zona di blocco funzionale dipendente dalla curvatura dell'onda (detta spiral wave o rotor). Attorno a questa zona di blocco si muove il centro dell'onda (detto core). A differenza della zona centrale della teoria della leading circle, quella dell'onda della teoria della spiral wave reentry risulta eccitabile ma non viene stimolata. La formazione dei rotors può essere favorita sia da elementi di tipo anatomico (come cicatrici) sia dalle caratteristiche di anisotropia della conduzione atriale. Un altro elemento da considerare è l'influenza del sistema nervoso autonomo (SNA) nella genesi e nel mantenimento dell'aritmia. Sono coinvolti in diverso modo e in modo eterogeneo da paziente a paziente sia il sistema nervoso parasimpatico, sia l'ortosimpatico<sup>27</sup>. Il primo determina l'accorciamento del periodo refrattario mentre il secondo favorisce la riduzione del potenziale d'azione. L'elemento cruciale sono i plessi gangliari cardiaci, che stimolati in un quadro tachiaritmico o artificialmente<sup>28</sup>, sono in grado di indurre un'attività elettrica a livello delle VP e a livello atriale. L'attività del SNA ha quindi la conseguenza di amplificare l'attività dei focolai ectopici e alterare il periodo refrattario del tessuto miocardico.

### **3.2 Meccanismi di mantenimento**

Come definito in precedenza, nella storia naturale della FA vi è la possibilità di avere una risoluzione autonoma in breve tempo o una possibile evoluzione e progressione.

La patologia va ad incidere sulla struttura cardiaca modificandola:

-a livello elettrico. Si è osservata una riduzione della durata del potenziale d'azione con diminuzione del periodo refrattario atriale: tutto questo sembra dovuto ad una alterazione delle proprietà elettrofisiologiche atriali, legata a modifiche di canali ionici di calcio e potassio con conseguente alterata contrattilità dei cardiomiociti<sup>29</sup>.

-a livello strutturale. È stato possibile riscontrare a livello ultrastrutturale modifiche sostanziali dei cardiomiociti (ipertrofia, apoptosi) che esitano in una risoluzione fibrotica. La fibrosi, già più volte considerata in precedenza, è in questo senso un elemento essenziale alla base dell'aritmia. Diversi fattori chimici, citochinici ed ormonali (tra cui il TGFβ1, il PDGF 40) sono stati valutati nella patogenesi del processo fibrotico.

La fibrosi è da considerare come promuovente l'aritmia<sup>30</sup> in quanto crea ostacoli alla trasmissione dell'impulso nervoso:

- generando la possibile insorgenza di meccanismi di rientro
- mediante la genesi di discontinuità a livello della muscolatura atriale<sup>31</sup>
- rallentando la propagazione dell'impulso elettrico.

### **3.3 Meccanismi di progressione**

L'evoluzione dell'aritmia da forme parossistiche a forme persistenti e long-standing è favorita sia da fattori legati all'invecchiamento e a malattie cardiovascolari, sia da processi direttamente associati alla FA. Sono anche in questo caso coinvolte: modifiche delle correnti ioniche implicate nella depolarizzazione e ripolarizzazione dei cardiomiociti, la fibrosi e specialmente per i pazienti fragili le diverse patologie e comorbidità (valvulopatie, scompenso cardiaco).

## **4 Clinica**

La sintomatologia della FA appare come eterogenea, così come viene variabilmente percepita da paziente a paziente. Possiamo infatti trovare dal il paziente con fibrillazione da diversi anni ma rimasto asintomatico fino al paziente che si presenta con un quadro di notevole gravità in necessita di ricovero ospedaliero per una riacutizzazione di uno scompenso. Infatti, è qui necessario rimarcare ancora l'influenza di questo disturbo aritmico a livello emodinamico. La

perdita del contributo atriale e la mancata coordinazione ventricolare possono scompensare il soggetto.

Quando l'aritmia è sintomatica il paziente percepisce e riferisce tipicamente cardiopalmo, affaticamento, astenia, dispnea. La difficoltà diagnostica sta proprio nell'aspecificità di queste possibili manifestazioni, tra cui anche un senso di costrizione toracica/ dolore toracico, sincope, vertigini<sup>32,33</sup>. Tutte queste condizioni possono essere peraltro associate alle diverse comorbidità intercorrenti nel paziente e questo può rendere difficile la loro corretta attribuzione al disturbo aritmico. La sintomatologia descritta varia in base agli stimoli atriali ma soprattutto alla risposta ventricolare, alla tipologia di paziente (con le sue comorbidità cardiovascolari e non) e alla durata di malattia<sup>34</sup>.

La maggior parte dei pazienti sintomatici presentano una FA parossistica<sup>35</sup>.

Parlando di FA permanente è necessario prestare l'attenzione al fatto che questa sia più un'entità legata ad una scelta condivisa tra il medico ed il paziente, dove quest'ultimo è frequentemente asintomatico o presenta lieve sintomatologia. All'esame obiettivo, l'irregolarità del polso è un indicatore chiave della FA. La brevità degli intervalli RR durante la FA compromette il riempimento diastolico del ventricolo sinistro, portando a una ridotta gittata cardiaca e alla mancanza di polsi periferici palpabili. Questo fenomeno è noto come "deficit di polso," dove la frequenza del polso periferico risulta inferiore rispetto a quella centrale. Altri segni distintivi della FA includono l'irregolarità del polso venoso giugulare e la variabilità nell'intensità del primo tono cardiaco.

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. Tra le complicanze più comuni troviamo eventi di tromboembolismo cerebrale e/o sistemico e lo scompenso cardiaco.

Infatti, di tutti i pazienti con ictus ischemico, il 20-30% avrebbe FA<sup>36,37</sup>. In un'analisi aggregata di RCT per FA, l'incidenza di tromboembolismo sistemico era inferiore a quella del tromboembolismo cerebrale (0,24 vs 1,92/100 anni-persona), che comprende il 12% di tutti gli eventi tromboembolici, ma predice un rischio di morte paragonabile a quello dell'ictus ischemico (circa il 60% dell'embolia sistemica coinvolge gli arti inferiori, il 30% il sistema

viscerale-mesenterico e solo l'11% gli arti superiori)<sup>38</sup>. Un altro effetto del tromboembolismo scaturito dalla FA è una riduzione delle capacità cognitive, a partire dal *cognitive impairment* fino allo sviluppo di una vera e propria demenza<sup>39</sup>.

Vanno inoltre ricercati sintomi correlati alla disfunzione del ventricolo sinistro e allo scompenso cardiaco, la cui prevalenza si attesta nel 33%, 44% e 56% d.c. rispettivamente nei pazienti con FA parossistica, persistente e permanente<sup>40</sup>; l'incidenza di HFrEF o di HFpEF è due volte più alta in individui con FA rispetto quelli senza FA<sup>41</sup>. La FA è più spesso legata al HFpEF piuttosto che al HFrEF<sup>42</sup>, anche se gli elevati livelli di peptide natriuretico, frequentemente riscontrati nella FA, possono riflettere la coesistenza di HFpEF e FA<sup>43</sup>.

## 5 Diagnosi

Per un efficace inquadramento diagnostico del paziente con FA è necessario effettuare una considerazione globale. Si tratta spesso di un soggetto pluri-comorbido, il quale va valutato in questo senso, così come vanno ottimizzate le diverse problematiche intercorrenti. Il primo passo in questa valutazione diagnostica è rappresentato ad una corretta e mirata ricerca anamnestica, con una valutazione cardiovascolare completa. Come cosa primaria va chiaramente valutata l'aritmia: di questa dovrà essere identificato il pattern, la durata, la modalità d'insorgenza ma anche l'impronta qualitativa nella vita del paziente. Tutto questo sarà importante al fine di proporre un certo tipo di trattamento farmacologico (basato sul controllo a sua volta di ritmo o frequenza) o ablativo. Dovranno poi essere identificate le complicanze associate (tromboembolismo, ictus, scompenso cardiaco) eventualmente presenti. Si definisce FA clinica quando questa è riscontrata con un ECG di superficie (per la diagnosi è necessario la registrazione di un tracciato di superficie della durata di almeno trenta secondi o un ECG a 12 derivazioni<sup>44</sup>). La dizione di FA subclinica identifica, invece, un'entità patologica nella quale l'FA non è stata precedentemente rilevata e l'individuo non presenta sintomi attribuibili all'FA.<sup>45</sup>

È raccomandata quindi l'esecuzione di un ECG standard a 12 derivazioni in tutti i pazienti con fibrillazione atriale, per stabilirne la diagnosi, ricercando l'assenza di onde P e l'irregolarità degli intervalli R-R.

L'esame obiettivo è doveroso per confermare il sospetto di FA attraverso la constatazione di un polso aritmico, di pulsazioni irregolari di pertinenza venosa al giugulo, così come variazioni d'intensità del primo tono cardiaco.<sup>46</sup>

Una volta confermato il sospetto della patologia bisogna valutare il peso clinico che questa assume, eseguendo esami di laboratorio generali, tra cui l'emocromo, gli elettroliti sierici, la funzionalità renale e tiroidea.

Esame di estrema importanza per classificare ulteriormente la patologia e la condizione clinica del paziente è TTE.

Lo studio ecografico ci permette di valutare le dimensioni e funzionalità delle camere cardiache (frazione di eiezione, funzione sistolica e diastolica) e di indagare patologie strutturali o inficianti il muscolo cardiaco.

Dopo un'opportuna stratificazione e selezione del paziente in esame è possibile eseguire esami volti alla ricerca di specifiche informazioni:

- *monitoraggio ECG continuo con Holter cardiaco* per valutare il controllo del ritmo e la ricorrenza della sintomatologia aritmica
- TOE per valutare con maggior dettaglio valvulopatie e se sono presenti eventuali trombi a livello auricolare<sup>47</sup>, che rappresentano controindicazione al trattamento ablativo.
- dosaggio marker flogogeni come la PCR e di lesione cardiaca (*Tn* e *NT-proBNP*)
- *TC coronarica* nel sospetto di coronaropatia
- *TC e/o RMN encefalo* in caso di sospetto embolismo ischemico cerebrale
- *cardio-RM* con mezzo di contrasto per migliorare la scelta terapeutica

Una volta posta la diagnosi il passo successivo sarà capire quanto questa patologia pesi nella vita quotidiana del paziente e quanto sia per lui impattante; per far questo è utile far riferimento all' *European Heart Rhythm Association (EHRA) symptom scale*<sup>48</sup>.

Score	Symptoms	Description
1	None	AF does not cause any symptoms
2a	Mild	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF
2b	Moderate	Normal daily activity not affected by symptoms related to AF, but patient troubled by symptoms
3	Severe	Normal daily activity affected by symptoms related to AF
4	Disabling	Normal daily activity discontinued

© ESC 2020

Figura 6 EHRA symptom scale. Six symptoms, including palpitations, fatigue, dizziness, dyspnea, chest pain, and anxiety during AF, are evaluated with regard to how it affects the patient's daily activity, ranging from none to symptom frequency or severity that leads to a discontinuation of daily activities.

Una volta inquadrata la patologia, si può pensare di agire sull'aritmia o sulle comorbidità. Nel primo caso appare più immediato pensare ad un intervento con terapie del controllo del ritmo (cardioversione, farmaci antiaritmici e ablazione transcateretere) o della frequenza; è però altrettanto efficace ed utile ottimizzare il paziente che ci troviamo di fronte. Non è infatti da trascurare come un'accurata e corretta gestione globale delle comorbidità che il soggetto si porta dietro può comportare infatti un discreto miglioramento nella sua qualità di vita<sup>49</sup>.

## **6 Terapia**

La gestione della FA 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, la 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.

Oggigiorno 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.

### **6.1 Management: Il modello di cura ABC**

Il modello di cura ABC, acronimo per Atrial fibrillation Better Care, rappresenta un approccio completo al paziente con FA in cui si integrano gestione della terapia anticoagulante per prevenire ictus e altri eventi cardioembolici (A), gestione della sintomatologia (B) e ottimizzazione della funzione cardiaca e vascolare e trattamento delle comorbidità (C). L'implementazione dell'ABC all'interno del percorso di cura del paziente con FA ha significativamente ridotto il rischio di mortalità complessivamente per ictus, per sanguinamento maggiore, per eventi cardiovascolari maggiori e il rischio di ospedalizzazione.

## A – Terapia Anticoagulante

In prima istanza è necessario valutare il rapporto rischio beneficio dell'introduzione della terapia anticoagulante orale nel paziente con FA, stabilendo il rischio di eventi cerebrovascolari e il rischio di sanguinamento nel medesimo paziente.

Complessivamente, la FA aumenta il rischio di ictus di 5 volte rispetto la popolazione generale, sebbene questa misura dipenda dalla compresenza di altri fattori di rischio e/o fattori confondenti. Le forme di FA non parossistica sembrano avere un rischio maggiore di tromboembolismo rispetto alle forme parossistiche (HR = 1.38)<sup>50</sup>. Tuttavia, la classificazione della FA non deve influenzare la scelta del clinico, dovendo questo essere guidato piuttosto dalla presenza di fattori di rischio per ictus.

Lo score con le più solide evidenze, adatto alla valutazione del rischio di stroke, nonché il più utilizzato in questo ambito è il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc in cui vengono presi in considerazione i classici fattori di rischio per ictus [scompenso cardiaco Congestizio, ipertensione, anni > 75, diabete mellito, ictus, vasculopatia, età compresa tra i 65 e i 74 anni, genere]<sup>51</sup>. Il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc valuta, in maniera semplice e pratica, più correttamente il paziente low-risk (score = 0 in M, score = 1 in F essendo il genere femminile un fattore di rischio indipendente), che presenta un basso rischio di ictus ischemico e mortalità < 1%/anno. Per questo motivo, il paziente low-risk non necessita di terapia anticoagulante.

<b>C</b>	<b>Insufficienza cardiaca congestizia</b>	<b>1</b>
<b>H</b>	Ipertensione arteriosa	1
<b>A2</b>	Età > 75 anni	2
<b>D</b>	Diabete mellito	1
<b>S2</b>	Anamnesi di pregresso ictus, TIA, tromboembolia	2
<b>V</b>	Vasculopatia	1
<b>A</b>	Età compresa tra 65-74 anni	1
<b>Sc</b>	Sesso	0/1(maschio/ femmina)

Per quanto concerne invece la valutazione del rischio di sanguinamento, che consegue all'introduzione della terapia con OAC, la review sistematica PCORI ha dimostrato che lo score HAS-BLED presenta una migliore capacità di predire eventi emorragici (evidenze moderate) rispetto ad altri score, in cui si considerano parametri anch'essi predittivi di questi eventi.

Nell'HAS-BLED si controllano:

- Presenza di ipertensione non controllata (comunque con PAS>160mmHg);
- Anomalie della funzione renale e/o epatica (dialisi, trapianto, Cr/s 200 mcmol/L, cirrosi, bilirubina > 2 ULN, AST/ALT/ALP > 2 ULN);
- Pregresso rischio ictus emorragico o ischemico;
- Predisposizione al sanguinamento (pregresso sanguinamento maggiore, anemia, piastrinopenia severa);
- INR labile (ovviamente solo se il paziente assume VKA);
- Età (>65 anni o estrema fragilità);
- Uso di farmaci, come antiaggreganti piastrinici o FANS, e/o abuso di alcolici.

Nei pazienti con un rischio elevato, è fondamentale adottare un follow-up più rigoroso, prevedendo controlli ogni 4 settimane anziché ogni 4 o 6 mesi. Analogamente al rischio di ictus, anche il rischio di sanguinamento può variare nel tempo, essendo influenzato da fattori predisponenti sia non modificabili che modificabili. È essenziale affrontare e rivalutare questi ultimi attraverso valutazioni cliniche periodiche, poiché in alcune circostanze possono costituire una controindicazione al trattamento con anticoagulanti orali (OAC).<sup>52</sup>

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

In caso di FA priva di problematiche valvolari associate, i farmaci anticoagulanti orali diretti (DOACs) sono raccomandati come prima scelta terapeutica. Tuttavia, nei pazienti con stenosi mitralica severa, in particolare in contesti di malattia reumatica, o in coloro che hanno subito un intervento di sostituzione della valvola cardiaca con una valvola meccanica, si indica l'uso di anticoagulanti antagonisti della vitamina K (VKA). Tra questi, il warfarin è il più significativo e ha dimostrato di ridurre il rischio di ictus del 64% e la mortalità del 26% rispetto ai gruppi di controllo. Il monitoraggio del trattamento anticoagulante con VKA avviene attraverso la misurazione dell'International Normalized Ratio (INR), il quale deve mantenersi nel range terapeutico compreso tra 2 e 3. Per i pazienti in trattamento con VKA, è possibile calcolare uno score predittivo per il successo della terapia, denominato SAMe-TT2R2. Se il punteggio risulta  $\geq 2$ , possono essere implementati monitoraggi più frequenti o, in alternativa, valutato il passaggio ai DOACs.

I DOACs, che includono Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban e Dabigatran, agiscono inibendo direttamente i fattori di coagulazione Xa e II. Questi farmaci sono associati a una riduzione del 19% del rischio di embolismo sistemico e a una diminuzione del 50% del rischio di ictus emorragico, mostrando un'efficacia comparabile a quella dei VKA nel ridurre il rischio di ictus. Inoltre, i DOACs evidenziano una significativa riduzione degli eventi emorragici intracranici (52%), sebbene si registri un incremento del rischio di sanguinamenti gastrointestinali (25%, eccetto per Apixaban e Dabigatran a dosaggio di 110 mg b.i.d.). Un ulteriore vantaggio dei DOACs è la loro maggiore accettabilità da parte dei pazienti, grazie alla facilità di assunzione e alla mancanza di necessità di monitoraggio regolare dell'INR; è sufficiente valutare la creatinina sierica e successivamente la funzione renale tramite la formula di Cockcroft-Gault.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, è necessario ridurre la dose di DOACs o considerare la sospensione del farmaco, a seconda della molecola specifica. È importante anche rispettare le condizioni per le quali ciascun DOAC deve essere somministrato a dosaggi ridotti.

Le controindicazioni assolute all'anticoagulazione comprendono sanguinamenti attivi severi o condizioni predisponenti (quali ulcera gastrica o polipi), comorbidità significative (come piastrinopenia  $< 50.000/\text{mm}^3$ ) e recenti episodi emorragici importanti, come emorragie intracraniche. In tali circostanze, si possono considerare opzioni non farmacologiche per la gestione dell'anticoagulazione.

## **B- Terapia di controllo dei sintomi**

Nella gestione della sintomatologia è possibile intervenire sul ritmo o sulla frequenza, a seconda delle caratteristiche del paziente e della tipologia di FA. I fattori che influenzano la nostra scelta terapeutica includono:

- Età del paziente
- Sintomatologia e compromissione emodinamica
- Comorbidità
- Pattern della FA

Ad esempio, un paziente giovane con compromissione emodinamica significativa, che presenta sintomi marcati, senza comorbidità, al suo primo episodio aritmico e con fattori di rischio per la progressione verso una forma permanente, può trarre beneficio da una terapia mirata al controllo del ritmo. Al contrario, la gestione clinica della frequenza è generalmente riservata a pazienti anziani, con stabilità emodinamica, sintomatologia più lieve, ma con gravi comorbidità o con forme di FA parossistiche, persistenti o, in particolare, permanenti.

### **Gestione Clinica della Frequenza**

È importante sottolineare che, attualmente, non esiste un consenso chiaro riguardo al target clinico desiderabile per la frequenza cardiaca nei pazienti in trattamento. Tale obiettivo è influenzato da diverse caratteristiche del paziente<sup>53</sup>, tra cui sintomatologia, LVEF e peggioramento della qualità della vita, oltre alla specifica forma di FA considerata.

I farmaci attualmente utilizzati come prima linea terapeutica includono:

- Beta bloccanti (tra cui metoprololo, bisoprololo, nebivololo)
- Calcio antagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem)

I beta bloccanti esercitano un'azione cronotropa negativa, riducendo il tono ortosimpatico e abbassando la frequenza cardiaca sia a riposo che durante l'esercizio fisico. Questi farmaci sono particolarmente utili nei pazienti fragili e pluricomorbidi, come quelli con scompenso cardiaco associato, poiché possono migliorare la sintomatologia e la sopravvivenza. Considerando le comorbidità, verapamil e diltiazem sono preferibili per il trattamento di pazienti con asma bronchiale o broncopneumopatia cronica ostruttiva, poiché, oltre a presentare un'azione simile

a quella dei beta bloccanti sul sistema ortosimpatico, offrono anche una migliore gestione sintomatologica.<sup>54</sup>

In caso di insuccesso terapeutico con la singola terapia, è possibile considerare un'associazione tra i diversi farmaci. Come seconda linea terapeutica, in caso di insuccesso conclamato di una terapia singola o combinata, è possibile utilizzare amiodarone o digitale. L'amiodarone, un farmaco principalmente utilizzato come antiaritmico, è efficace nel ripristino e nel mantenimento del ritmo sinusale; ha dimostrato di ridurre la frequenza cardiaca del 25% a riposo, giustificando così il suo utilizzo, sebbene sia gravato da significativi effetti collaterali. La digitale è utile per ridurre la frequenza cardiaca a riposo, ma presenta come principale limitazione l'impossibilità di essere utilizzata durante l'esercizio fisico. Qualora la terapia farmacologica dovesse risultare inefficace, una possibilità da considerare per il paziente è l'ablazione transcateretere del NAV con l'impianto di un pacemaker monocamerale destro o biventricolare<sup>55</sup>.

### **Gestione Clinica del Ritmo**

L'obiettivo clinico nella gestione della FA è il ripristino del ritmo sinusale e il suo mantenimento. A questo proposito, vi sono diverse opzioni terapeutiche disponibili:

- **CVE:** Questa procedura viene effettuata utilizzando un defibrillatore bifasico e richiede una sedazione con farmaci come Midazolam, Propofol o Etomidato, oltre al monitoraggio continuo dei parametri vitali del paziente durante l'intervento.
- **Utilizzo di farmaci antiaritmici:** Questi farmaci possono essere impiegati per facilitare il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale.
- **ATC:** Questa procedura invasiva è indicata per i pazienti con FA persistente o in caso di fallimento delle terapie farmacologiche.

Tutti questi approcci devono essere sempre contestualizzati all'interno di una valutazione globale e critica del paziente. È fondamentale ottimizzare la gestione del paziente, prestando particolare attenzione alla prevenzione e al trattamento di eventuali fattori di rischio cardiovascolari coesistenti.

## Valutazione della Stabilità Emodinamica e Gestione della Fibrillazione Atriale

Il primo fattore da considerare nella gestione della FA è la stabilità emodinamica del paziente.

Le linee guida per la gestione sono le seguenti:

1. Paziente emodinamicamente instabile: In questo caso, si procede generalmente a una cardioversione elettrica (CVE), che consente un ripristino del ritmo più rapido.
2. Paziente emodinamicamente stabile: Si deve valutare la tempistica di insorgenza del disturbo aritmico. Se l'FA è insorta da meno di 48 ore, si può eseguire immediatamente una CVE. Tuttavia, se non è possibile determinare il momento di insorgenza della FA o se si sa che è in corso da più di 48 ore, è necessario valutare lo stato coagulativo del paziente. In tal caso, si deve introdurre una terapia anticoagulante per prevenire la formazione di trombi atriali, della durata minima di 3 settimane, prima di procedere alla CVE.

Dopo il ripristino del ritmo sinusale, è fondamentale calcolare il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc per stabilire la durata della terapia anticoagulante post-procedurale:

- Fino a 4 settimane per un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score = 0 negli uomini e = 1 nelle donne.
- A lungo termine nei pazienti con CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$  negli uomini e  $\geq 2$  nelle donne.

L'opzione farmacologica viene generalmente considerata come prima alternativa se il paziente è emodinamicamente stabile. La scelta del farmaco dipende dalla gravità della sintomatologia e dalle condizioni generali del paziente. I farmaci proposti includono:

- Amiodarone: Raccomandato e particolarmente utile per pazienti con cardiopatia strutturale.
- Flecainide e Propafenone: Questi farmaci sono controindicati nei soggetti con cardiopatia strutturale, come i pazienti con scompenso cardiaco e ridotta funzione ventricolare, o in quelli con disturbi di conduzione (allungamento del QT, blocco di branca, e sindrome di Brugada).

Quando si propone una CVE o una terapia farmacologica per il ripristino del ritmo, è importante considerare l'efficacia della metodica utilizzata e il tasso di possibile recidiva. In alternativa, l'ATC è stata riconosciuta come una metodica superiore, sia in termini di sicurezza che di controllo della sintomatologia.

## **C-Trattamento delle comorbidità ed ottimizzazione della funzione cardiovascolare**

La componente 'C' del modello di cura ABC si concentra sull'identificazione e la gestione delle comorbidità, dei fattori di rischio cardiometabolici e sulla correzione dello stile di vita. I fattori di rischio cardiovascolare e le comorbidità hanno un impatto significativo sulla sopravvivenza dei pazienti con FA. Un inadeguato stile di vita può contribuire al rimodellamento del substrato atriale e alla cardiomiopatia, oltre ad aumentare la gravità dei sintomi, il rischio di ictus e le recidive, anche dopo procedure di PVI.

Tra gli interventi più importanti per il controllo del rischio vi è la gestione del peso corporeo. Infatti, il rischio di FA aumenta progressivamente con ogni incremento del BMI. La perdita di peso è associata a miglioramenti nelle performance fisiche, nella riduzione della pressione arteriosa, nella dislipidemia e nel rischio di sviluppare diabete mellito di tipo II, contribuendo così a una sostanziale diminuzione del rischio cardiovascolare. Il consumo di bevande alcoliche deve essere moderato, poiché esso incrementa il rischio tromboembolico e risulta dannoso dal punto di vista metabolico. È altresì fondamentale incoraggiare l'esercizio fisico, preferibilmente aerobico e non strenuo, poiché quest'ultimo sembra offrire un miglior beneficio clinico, come evidenziato in alcuni atleti, come i maratoneti. Il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare è di rilevante importanza. L'ipertensione arteriosa, il principale fattore di rischio per la FA, è associata a un rischio 1,7 volte maggiore di sviluppo di FA rispetto alla popolazione normotesa. Questa condizione aumenta anche il rischio di complicanze, quali ictus, scompenso cardiaco e sanguinamento. Pertanto, è raccomandato un rigoroso controllo della pressione arteriosa (soprattutto quella sistolica), con l'obiettivo di mantenere valori inferiori a 130/80 mmHg per ridurre l'incidenza di FA<sup>56</sup>. Il diabete mellito, un fattore di rischio indipendente spesso associato a obesità e ipertensione, raddoppia il rischio di sviluppare FA, e questo rischio aumenta con l'aggravarsi delle complicanze microangiopatiche legate alla malattia. Sebbene siano raccomandati controlli glicemici regolari e la somministrazione di farmaci ipoglicemizzanti (eccetto metformina e pioglitazone), non sembra che tali misure riducano l'incidenza di FA. Tuttavia, la terapia con DOACs risulta più efficace rispetto al warfarin nella prevenzione di eventi cardiovascolari.

Infine, la sindrome delle apnee ostruttive notturne deve essere gestita tramite la terapia con CPAP. Questo intervento è in grado di migliorare i risultati della terapia per il controllo del ritmo e probabilmente riduce le recidive di FA.

## Ablazione Trans-Catetere

L'ATC rappresenta una strategia sicura ed efficace per interrompere e prevenire la persistenza di FA.

Questa metodica si è dimostrata ad oggi superiore rispetto alla terapia antiaritmica in termini di miglioramento della qualità di vita<sup>57</sup>. Dal punto di vista tecnico, questa procedura viene eseguita utilizzando un catetere ablatore che può impiegare diverse forme di energia: criogenia, radiofrequenza o energia elettrica ad alto voltaggio. Lo scopo è quello di eliminare le sorgenti di attività elettrica anomala e i percorsi di conduzione irregolari, con l'obiettivo di ristabilire e mantenere il ritmo sinusale. La comprensione del ruolo delle VP nello sviluppo della FA ha condotto all'adozione dell'isolamento elettrico delle VP come strategia principale per l'ablazione della FA: Il gold standard è infatti CPVA; viene effettuata mediante lesioni circolari che permettono la disconnessione di tutte le VP. Una volta eseguito l'isolamento delle VP è possibile, in particolare per pattern di FA ricorrente o persistente, agire anche su altre strutture cardiache come il tetto, la parete posteriore dell'atrio sinistro ed il seno coronarico.

### 1.1 Ablazione con Radiofrequenza

L'ablazione a radiofrequenza è attualmente la tecnica di termoblazione più utilizzata per il trattamento della FA, godendo di un forte supporto nella letteratura clinica. Questa procedura si basa sull'uso di un catetere mappante, che consente di ricostruire l'anatomia delle VP, valutare i voltaggi e identificare i punti ideali dove applicare la RF.<sup>58</sup>



Durante l'intervento, viene impiegato un catetere ablatore per creare lesioni termiche attraverso il calore generato dalla RF. La temperatura è uno dei parametri più critici per il successo del trattamento; infatti, l'interazione tra l'elettrodo del catetere e il tessuto cardiaco provoca un riscaldamento che può raggiungere circa 40-50°C. È fondamentale mantenere la temperatura sotto controllo, poiché temperature troppo elevate possono portare alla formazione di coaguli di sangue. Questi coaguli, aderendo alla superficie del catetere, possono ridurre l'area disponibile per la conduzione elettrica, aumentando la

densità elettrica e, di conseguenza, la temperatura. Questo meccanismo può innescare un circolo vizioso che compromette l'efficacia della RF e aumenta il rischio di lesioni endocardiche o miocardiche, con un potenziale incremento del rischio di perforazioni.

Per evitare tali complicazioni, durante il trattamento si utilizzano sistemi di irrigazione del catetere, che consentono di prolungare l'erogazione della RF senza un aumento eccessivo della temperatura. Dal punto di vista anatomico-patologico, le lesioni causate dalla RF inizialmente si manifestano come necrosi coagulativa, emorragia ed edema. Nei giorni successivi, in genere dopo 2-7 giorni, si osserva un'infiltrazione di cellule infiammatorie, e dopo circa quattro settimane, il miocardio viene sostituito da tessuto di granulazione, culminando infine nella formazione di una cicatrice di tessuto non vitale. Nella zona periferica della lesione, i miociti possono rimanere dormienti o inattivi, ma potrebbero successivamente riprendere una normale attività.<sup>59</sup>

Un altro aspetto rilevante riguarda il modo in cui la corrente trasmessa dagli elettrodi del catetere ablatore produce lesioni termiche. Queste lesioni non sono specifiche per il cuore e possono estendersi anche ai tessuti circostanti, come il nervo frenico, l'esofago e i gangli nervosi. Pertanto, la forza di contatto (CF) tra il catetere e l'endocardio è un parametro cruciale per garantire la qualità della procedura. Un contatto eccessivo può provocare lesioni troppo profonde, aumentando il rischio di complicanze.

Per garantire una maggiore efficacia e sicurezza dell'intervento, si utilizzano anche parametri come l'Ablation Index (AI) e il Lesion Size Index (LSI), che permettono di quantificare la lesione effettuata. L'AI, in particolare, è calcolato considerando la forza di contatto, il wattaggio e la durata dell'applicazione.

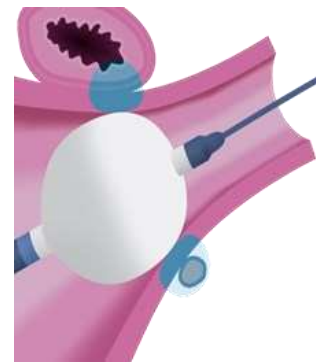
L'ablazione che tiene conto di questi fattori non solo riduce il tempo procedurale, ma evita anche la riconnessione delle VP, migliorando così l'efficacia e la sicurezza dell'intervento<sup>60</sup>. In passato, le tecniche di RF utilizzavano potenze comprese tra 20 e 40 W e durate standard di 20-60 secondi. Con l'introduzione di cateteri avanzati, come il QDOT Micro e il TactiFlex, è emerso il concetto di alta potenza (55-90 W) e breve durata (5-15 secondi)<sup>61</sup>. L'uso di wattaggi più elevati per tempi più brevi non solo riduce la durata complessiva della procedura, ma crea anche lesioni più estese con una maggiore componente resistiva e una minore componente conduttiva, mantenendo una profondità simile a quelle ottenute con le modalità precedenti<sup>62</sup>.

Questa nuova modalità di applicazione della RF, nota come HPSD (high power short duration), contribuisce a minimizzare il tempo procedurale, stabilizzando le lesioni nel tempo e prevenendo la precoce riconnessione delle VP, riducendo infine le possibili recidive di FA<sup>63</sup>.

## 1.2 Crioblazione

La crioblazione (crioballoon) è una tecnica che prevede la disconnessione esclusiva delle VP. L'energia termica è qui applicata sotto forma di freddo estremo (solitamente azoto liquido o gas). Si tratta di una tecnica innovativa che utilizza un catetere ablatore a palloncino con un diametro di 28 mm, al quale si associa un catetere mappante a spirale, posizionato sopra il palloncino, che è in grado di registrare i potenziali elettrici dell'atrio e delle VP.

Durante l'intervento, il catetere per l'ablazione viene inserito nella regione antrale di ciascuna VP. Una volta posizionato, il palloncino viene gonfiato per garantire un'adesione ottimale alla parete della VP. Per verificare questa adesione, si inietta un mezzo di contrasto dalla punta del catetere. Quando si è certi di aver ottenuto un contatto perfetto su tutta la circonferenza, il palloncino viene raffreddato tramite un generatore esterno fino a temperature molto basse, raggiungendo i  $-55^{\circ}\text{C}$ . Questo processo di raffreddamento avviene in cicli della durata di 180-240 secondi, utilizzando energia sotto forma di azoto liquido.



A differenza dell'ablazione a radiofrequenza, che utilizza il calore per creare lesioni, la crioblazione genera danni tissutali attraverso un processo di raffreddamento convettivo. In questo caso, il criorefrigerante assorbe il calore dai tessuti circostanti al catetere, causando danni cellulari attraverso una combinazione di effetti. La formazione di cristalli di ghiaccio extracellulare provoca danni diretti al tessuto, mentre lo stress osmotico e la morte cellulare ischemica derivante da insufficienza microcircolatoria contribuiscono ulteriormente al danno. La fase finale del processo di danno tissutale è caratterizzata da un'inflammatione reattiva, seguita dalla riparazione del tessuto e dalla fibrosi sostitutiva. Nel corso di diverse settimane, si forma una lesione matura, che presenta una regione centrale ben definita e circoscritta di fibrosi densa indotta dal freddo, circondata da un sottile margine di morte cellulare causata da lesioni microvascolari e apoptosi.<sup>64</sup>

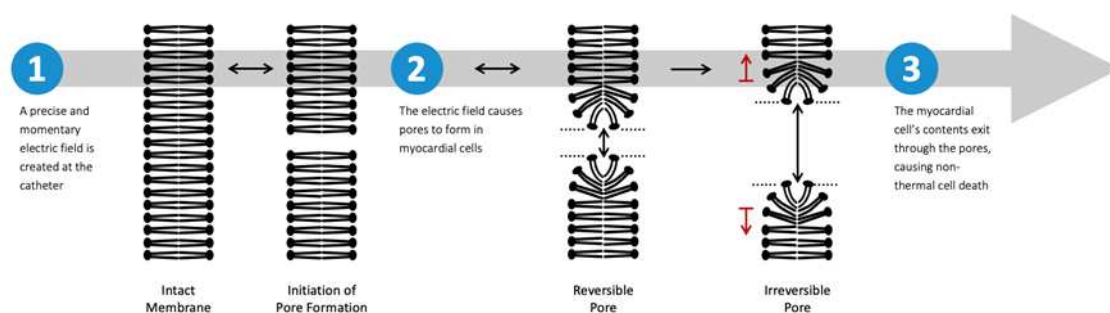
### 1.3 Elettroporazione (o PFA pulsed field ablation)

Il sistema di ablazione a campo pulsato, noto anche come elettroporazione, rappresenta l'approccio più innovativo al trattamento della FA. A differenza delle tecniche tradizionali come l'ablazione a radiofrequenza e la crioblazione, questo metodo non si basa sull'uso di energia termica e non provoca reazioni infiammatorie nei tessuti circostanti, risultando pertanto più selettiva per il miocardio<sup>65</sup>. Utilizza un catetere ablatore per erogare impulsi elettrici ad elevato voltaggio, che possono raggiungere i 2 kV, della durata di millisecondi. Questi impulsi generano selettivamente micropori a livello della membrana plasmatica dei cardiomiociti<sup>66</sup>.

Una delle caratteristiche distintive di questa metodica è la sua elevata selettività: induce apoptosi esclusivamente nei cardiomiociti, preservando i tessuti adiacenti da lesioni e infiammazioni. Il danno causato dalle onde elettriche può essere reversibile, se l'alterazione della permeabilità cellulare è temporanea, oppure irreversibile, nel caso in cui le cellule subiscano danni permanenti. In genere, la prima esposizione agli impulsi elettrici provoca un danno reversibile, mentre una seconda esposizione, effettuata a distanza di pochi secondi, tende a causare danni irreversibili.

Dal punto di vista anatomico-patologico, il danno irreversibile è caratterizzato da un compromesso delle membrane cellulari, con un conseguente aumento della permeabilità cellulare e alterazioni nei flussi ionici. Si verificano anche danni al DNA e ai mitocondri, con conseguente deplezione di ATP. Questi meccanismi portano alla morte cellulare attraverso vari processi, tra cui apoptosi, necrosi, piroptosi e necroptosi.

Nel corso degli anni, sono stati sviluppati diversi sistemi di ablazione, caratterizzati da forme d'onda sempre più avanzate. Inizialmente, si utilizzava una forma d'onda monofasica, successivamente si è passati a quella bifasica, e oggi si impiega la forma d'onda bifasica ottimizzata. Questa evoluzione ha migliorato progressivamente la selettività del trattamento, rendendo l'ablazione a campo pulsato un'opzione promettente per il trattamento della FA.



## **1.4 Sistema Affera e catetere Sphere-9 per il trattamento della fibrillazione atriale persistente**

Tra le più recenti innovazioni nel campo dell'ablazione transcateretere della FA si colloca il sistema Affera, una piattaforma integrata di mapping e ablazione progettata per migliorare l'efficacia e la versatilità delle procedure elettrofisiologiche. Il sistema combina la ricostruzione elettroanatomica tridimensionale con la possibilità di erogare energia ablativa attraverso lo stesso catetere, rappresentando un'evoluzione rispetto alle piattaforme tradizionali in cui il mapping e l'ablazione richiedono spesso dispositivi separati.<sup>67</sup>

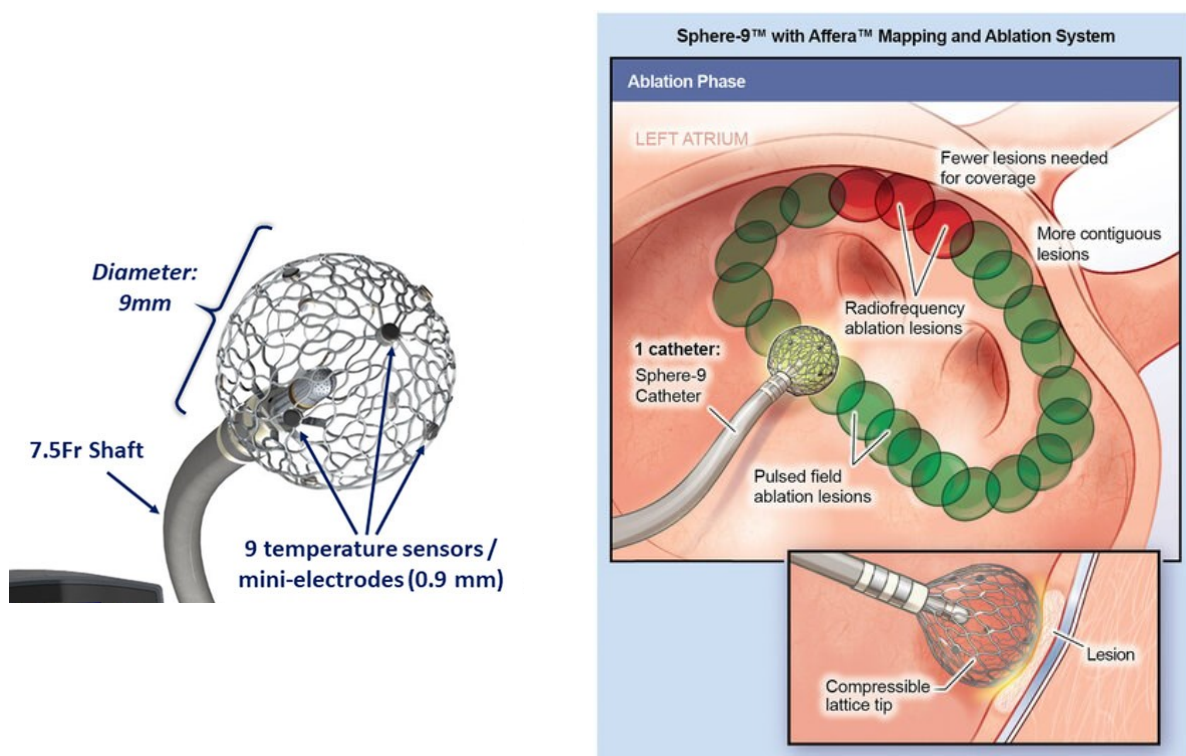
Il sistema utilizza il catetere Sphere-9, caratterizzato da una punta a reticolo (lattice-tip) di circa 9 mm che integra nove elettrodi. Questa configurazione consente sia la registrazione dei segnali elettrogrammici sia l'erogazione dell'energia ablativa, permettendo di eseguire simultaneamente attività di mappaggio e trattamento. La presenza di più elettrodi distribuiti sulla superficie del tip consente di ottenere un mappaggio elettrofisiologico ad alta risoluzione e di migliorare il contatto con il tessuto miocardico, facilitando la creazione di lesioni più uniformi e controllate<sup>68</sup>. Un ulteriore elemento distintivo del catetere è rappresentato dal design con materiale compressibile, che garantisce un'ampia superficie di contatto con la parete atriale pur mantenendo una buona adattabilità alle diverse geometrie anatomiche dell'atrio sinistro.

Dal punto di vista strutturale, il catetere Sphere-9 presenta inoltre uno shaft particolarmente flessibile, caratteristica che facilita la manovrabilità all'interno delle camere cardiache e consente un migliore accesso alle diverse regioni dell'atrio sinistro. Questa flessibilità, associata alla configurazione del tip, rende il dispositivo particolarmente adatto alla creazione di lesioni focali o lineari in diverse sedi anatomiche. Un'altra caratteristica rilevante della piattaforma è rappresentata dalla modalità "dual-energy", che consente l'erogazione sia di energia mediante elettroporazione sia di energia a radiofrequenza attraverso lo stesso catetere. Questa possibilità offre all'operatore un'elevata flessibilità nella strategia terapeutica, permettendo di adattare il tipo di energia utilizzata alle caratteristiche del substrato aritmico o alla sede anatomica trattata<sup>69,70</sup>.

Il sistema Affera si distingue inoltre per l'elevato livello di integrazione tra mapping e ablazione. La piattaforma consente infatti la ricostruzione tridimensionale dell'anatomia atriale e l'acquisizione di mappe elettrofisiologiche dettagliate utilizzando direttamente il catetere ablativo.

Questa maggiore versatilità assume particolare importanza nel trattamento della FA persistente. Nella forma parossistica, l'aritmia è spesso sostenuta da trigger localizzati nelle VP, e l'isolamento circonfrenziale di queste strutture rappresenta nella maggior parte dei casi una strategia terapeutica efficace. Per questo motivo, sistemi progettati per creare rapidamente lesioni circonfrenziali continue risultano particolarmente adatti a questa forma di aritmia. Nella FA persistente, invece, il mantenimento dell'aritmia è frequentemente legato a un più complesso rimodellamento elettrico e strutturale dell'atrio, con presenza di fibrosi e di circuiti aritmici multipli che coinvolgono diverse regioni atriali. In questi pazienti la sola isolazione delle VP può risultare insufficiente e spesso è necessario associare ulteriori strategie ablative, come l'isolamento della parete posteriore dell'atrio sinistro o la creazione di linee ablative supplementari<sup>71</sup>.

L'impiego di un catetere focale come Sphere-9 consente di eseguire strategie ablative più articolate mantenendo i vantaggi delle tecnologie di nuova generazione. La possibilità di combinare mapping ad alta risoluzione e ablazione nello stesso dispositivo permette inoltre di identificare con maggiore precisione le aree di substrato aritmico e di guidare in modo più mirato l'intervento ablativo. Pertanto, la piattaforma Affera con catetere Sphere-9 rappresenta un'importante evoluzione tecnologica nel trattamento della FA, in particolare nei pazienti con forma persistente, nei quali la complessità del substrato aritmico richiede approcci terapeutici più flessibili e personalizzati.



## **1.6 Sistemi di Mappaggio**

Lo SEE avviene mediante sistemi di mappaggio elettroanatomici come il CARTO (BiosenseWebster, Diamond Bar, CA, USA) e l'EnSiteNavX (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) che permettono una ricostruzione accurata dell'anatomia atriale sinistra. Questi sistemi hanno diminuito il tempo di fluoroscopia aumentando la sicurezza della procedura. Il sistema CARTO localizza in continuo la posizione del catetere utilizzando tre campi magnetici molto bassi, mentre il sistema NavX è basato su campi elettrici generati da tre coppie di elettrodi cutanei ortogonali in tre assi X, Y e Z al cui centro è posto il cuore; recentemente anche il sistema NavX ha introdotto la possibilità di visualizzare i cateteri mediante sistema magnetico.

Durante le applicazioni della RF il movimento cardiaco, il dolore e la respirazione sono tutti fattori che influiscono sulla stabilità del posizionamento del catetere, ma il software NavX consente di ridurre al minimo l'entità del movimento dei bersagli, nonché gli artefatti respiratori. Quando viene ablata la parete posteriore, che è una zona vulnerabile a maggior rischio di perforazione cardiaca, la presenza di dolore può causare modificazioni della frequenza respiratoria e la compensazione respiratoria da parte del NavX è utile per il mantenimento della stabilità del catetere. Come per il sistema CARTO, dopo l'ablazione una mappa di voltaggio viene mostrata tramite un gradiente colorimetrico per verificare il completo abbattimento dei potenziali lungo le linee di lesione e al loro interno.

## **2. Procedura**

La procedura viene eseguita in sedazione profonda o anestesia generale, accompagnata da anestesia locale, consentendo al paziente di comunicare eventuali disturbi che si presentano durante l'intervento.

Le modalità di esecuzione della procedura possono variare in base alla tecnologia utilizzata, ma in questa trattazione ci concentreremo sulla radiofrequenza, in quanto la trattazione relativa alla procedura mediante PFA e il sistema Afferca-catetere Sphere-9 verranno trattate con più precisione in seguito. All'inizio dell'intervento, vengono reperiti tre/quattro accessi venosi femorali mediante la tecnica Seldinger, sotto guida ecografica. Attraverso questi accessi, vengono inseriti degli introduttori, attraverso i quali vengono introdotti i cateteri che vengono spinti all'interno delle camere cardiache con l'ausilio della fluoroscopia.

Una volta raggiunto l'atrio destro, prima di effettuare la puntura transettale, un catetere viene inserito nel seno coronarico per mappare l'attività dell'atrio sinistro. Successivamente, viene eseguita una singola puntura sul setto interatriale, permettendo il passaggio del catetere di mappaggio e ablazione. Si procede quindi con l'esecuzione del mappaggio elettroanatomico dell'atrio sinistro, utilizzando un complesso sistema di elettrodi in un catetere multipolare. Questi elettrodi registrano in tempo reale il potenziale elettrico atriale endocavitario, e i tracciati vengono visualizzati su un poligrafo, consentendo di identificare in modo preciso le aree da ablate e di guidare la procedura.

Dopo aver mappato le regioni cardiache che potrebbero ospitare il substrato aritmico, si procede all'erogazione dell'energia termica tramite l'ablatore, interrompendo così il circuito elettrico responsabile dell'aritmia. Viene utilizzato un catetere irrigato per produrre le lesioni, che consente una distribuzione adeguata dell'energia e la creazione di lesioni più ampie, riducendo al contempo il rischio di formazione di trombi. Nel contesto del PVI, le lesioni vengono eseguite al di fuori dell'ostio delle VP, in una regione nota come antro. Per le lesioni circonferenziali, le radiofrequenze vengono erogate a una distanza di circa 1 cm dagli osti, per minimizzare il rischio di stenosi delle VP.

Le linee circonferenziali vengono adattate in base all'anatomia individuale della giunzione tra le VP e l'atrio. Quando gli osti delle VP omolaterali sono distanti meno di 20 mm, viene praticata una singola linea circonferenziale. In presenza di un ostio comune o di una biforcazione precoce, si può anche considerare l'esecuzione di una linea di lesione tra i due osti, per ridurre ulteriormente il substrato anatomico ed elettrofisiologico.

L'obiettivo finale della procedura di ablazione a radiofrequenza è ottenere un blocco in entrata e in uscita dalle VP, il che significa garantire l'assenza di cattura dei segnali elettrici provenienti dalle VP da parte dell'atrio. Durante il PVI, si osserva anche una denervazione vagale, che, sebbene temporanea, contribuisce ad aumentare l'efficacia del trattamento nel lungo termine.

In aggiunta alle lesioni necessarie per il PVI, possono essere eseguite ulteriori lesioni lineari lungo la parete posteriore dell'atrio sinistro, sul tetto dell'atrio stesso, tra le due serie di lesioni che collegano le VP superiori e inferiori, all'anulus mitralico e lungo la linea dell'istmo mitralico. Inoltre, è possibile effettuare la deconnessione del seno coronarico, una manovra particolarmente importante nei pazienti con FA persistente e atri dilatati.

Dopo aver completato tutte le lesioni lineari necessarie, si procede a valutare l'inducibilità di FA o TA. Questo viene fatto mediante la cattura di stimoli elettrici dall'atrio utilizzando dispositivi di pacing differenziale e attraverso un test con adenosina, somministrando un bolo endovenoso di adenosina. Una volta ottenuta la refrattarietà agli stimoli, si esegue nuovamente uno studio elettrofisiologico per verificare la correttezza delle manovre effettuate. Infine, vengono rimossi gli elettrocateri, concludendo così l'intervento.

In questo contesto, il sistema di ablazione Affera con catetere Sphere-9 è stato sviluppato come piattaforma integrata che combina mappaggio elettroanatomico ad alta densità e ablazione nello stesso dispositivo. A differenza dei workflow tradizionali, che prevedono l'impiego sequenziale di cateteri distinti per il mapping e per l'ablazione, Sphere-9 consente l'acquisizione di segnali intracardiaci e la ricostruzione della mappa elettroanatomica direttamente attraverso i suoi elettrodi multipolari, permettendo una valutazione in tempo reale del substrato aritmico e degli effetti delle lesioni. Il sistema è progettato per essere utilizzato in sinergia con la piattaforma di mappaggio dedicata, rendendo il mapping integrato parte centrale del procedimento. Tuttavia, sebbene il mappaggio rappresenti un elemento strutturale del sistema e venga utilizzato routinariamente, la guida procedurale resta multimodale e può includere fluoroscopia, ecocardiografia intracardiaca e analisi degli elettrogrammi per confermare l'efficacia dell'ablazione. In questo contesto, l'integrazione mapping-ablazione contribuisce a semplificare il workflow procedurale, ridurre il numero di scambi di catetere e migliorare la continuità tra identificazione del target e delivery energetico<sup>72</sup>.

### **3. Indicazioni al trattamento ablativo**

L'ATC è indicata per il trattamento della FA parossistica e persistente sintomatica, soprattutto nei pazienti in cui la terapia farmacologica conservativa non ha avuto successo.

In particolare, l'ATC ha una forte raccomandazione di classe I per i pazienti con FA parossistica o persistente che non rispondono a un trattamento medico, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio di ricorrenza. Anche le forme di FA parossistica o persistente associate a HFrEF rientrano nella classe I, poiché l'aritmia ha un impatto significativo sulla funzione emodinamica.

Per i soggetti con FA parossistica sintomatica che non hanno ancora ricevuto terapia farmacologica, l'indicazione è classificata come classe di raccomandazione IIA. Al contrario, per la FA persistente non trattata con terapia antiaritmica, la raccomandazione è di classe IIB.

In questo contesto, è fondamentale coinvolgere il paziente nel processo decisionale, poiché la sua volontà e le sue preferenze giocano un ruolo cruciale nella scelta del trattamento.

Infine, ci sono alcune controindicazioni all'ATC. Queste includono la presenza di trombi nell'atrio sinistro o nell'auricola, la condizione di pazienti asintomatici e la difficoltà a garantire una terapia anticoagulante nelle 6-8 settimane successive alla procedura per i pazienti non tolleranti.

Nei termini dell'ablazione mediante catetere Sphere-9, le principali indicazioni comprendono il mappaggio elettrofisiologico intracardiaco e il trattamento della FA persistente sintomatica, ricorrente e refrattaria alla terapia farmacologica, nonché dell'flutter atriale tipico. Il sistema si inserisce quindi nell'ambito delle strategie interventistiche rivolte a pazienti nei quali il controllo del ritmo non risulta adeguatamente ottenuto mediante terapia medica<sup>73</sup>.

Per quanto riguarda le controindicazioni, queste non risultano sostanzialmente differenti rispetto a quelle già consolidate per le tecniche di ablazione convenzionali. Esse sono infatti prevalentemente legate a condizioni cliniche e anatomiche del paziente piuttosto che alla specifica fonte energetica impiegata. In particolare, fattori quali la presenza di trombi intracardiaci, infezioni sistemiche attive o una recente chirurgia cardiaca rappresentano condizioni che aumentano significativamente il rischio procedurale, indipendentemente dal fatto che venga utilizzata radiofrequenza o energia a campo pulsato. Analogamente, alcune limitazioni derivano da caratteristiche anatomiche che possono ostacolare l'accesso transcatetere o incrementare il rischio di complicanze, come nel caso di protesi valvolari, alterazioni strutturali del setto interatriale o difficoltà nell'accesso vascolare.

# Studio Clinico

## 1. Introduzione

La FA è la più comune tachiaritmia sopraventricolare, caratterizzata da un'attività elettrica atriale caotica, irregolare e non coordinata. Questo comportamento elettrico porta a un'inefficace contrazione della muscolatura atriale, compromettendo la funzione cardiaca.

Tra le opzioni di trattamento, l'ablazione transcateretere si presenta come una metodica efficace e sicura per arrestare e prevenire la re-insorgenza della FA, in particolar modo nelle forme parossistiche e persistenti. Durante questa procedura, viene utilizzato un catetere ablatore che, erogando energia in diverse forme, consente di isolare elettricamente i foci responsabili dello sviluppo e del mantenimento dell'aritmia.

La RF genera mediante catetere ablatore una lesione termica, mentre la crioablazione, mediante raffreddamento a circa -60 gradi, crea una lesione da congelamento tissutale. Sono entrambe metodiche di termoablazione, che generano una risposta infiammatoria che esita nella formazione di un tessuto cicatriziale. La PFA al contrario è una metodica non associata all'ausilio di energia termica e non crea infiammazione nel tessuto: sfrutta impulsi elettrici ad elevato voltaggio e della durata di millisecondi che generano pori a livello della membrana cellulare, comportandone morte per apoptosi (lisi osmotica).

Tra le attuali strategie di ablazione dell'FA, sono state sviluppate nuove tecnologie volte a ottimizzare l'efficacia e la sicurezza procedurale, nonché a semplificare la gestione procedurale intraoperatoria. In questo contesto si inserisce il sistema Affera con catetere Sphere-9, una tecnologia di nuova generazione che integra in un unico dispositivo le funzioni di mappaggio elettrofisiologico ad alta densità e di erogazione dell'energia ablativa. Il catetere è dotato di un design multipolare che consente la registrazione simultanea dei segnali intracardiaci e la creazione di mappe elettroanatomiche in tempo reale, permettendo una precisa caratterizzazione del substrato aritmico durante la procedura.

Contestualmente, lo stesso dispositivo viene utilizzato per la somministrazione dell'energia ablativa, consentendo un approccio "single-catheter" che riduce la necessità di scambi tra diversi strumenti e favorisce una maggiore continuità tra fase diagnostica e terapeutica. Questa integrazione tra mappaggio e ablazione consente una valutazione dinamica dell'efficacia delle lesioni e una gestione più coordinata dell'intero processo procedurale.

Le evidenze attualmente disponibili in letteratura relative all'impiego del sistema Afferer con catetere Sphere-9 sono ancora limitate, soprattutto per quanto concerne la valutazione dell'efficacia e della sicurezza nella pratica clinica quotidiana.

In questo studio sono state valutate la fattibilità procedurale, la sicurezza e l'efficacia a breve termine dell'ablazione della FA persistente mediante l'utilizzo del catetere Sphere-9 (sistema Afferer), attraverso l'analisi dei dati derivanti da un'esperienza monocentrica.

## **2. Materiali e Metodi**

È stato condotto uno studio retrospettivo monocentrico per valutare la sicurezza, l'efficienza e l'efficacia a breve termine del trattamento ablativo con catetere Sphere-9 nella FA persistente. Lo studio ha rispettato gli standard istituzionali, le normative legali nazionali e la Dichiarazione di Helsinki per gli standard etici. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato scritto per la procedura.

### **2.1. Popolazione dello Studio**

Nello studio sono stati arruolati 83 pazienti, tutti sottoposti ad ablazione della FA persistente mediante catetere Sphere-9 nel periodo compreso tra aprile e dicembre 2025. Tutti i pazienti presentavano indicazione all'ablazione transcateretere della FA. Per ciascun soggetto sono stati raccolti dati demografici, informazioni cliniche, dettagli procedurali e dati di follow-up.

### **2.2. Ablazione della fibrillazione atriale persistente**

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione pre-procedurale comprendente anamnesi, esame obiettivo, elettrocardiogramma ed ecocardiogramma transtoracico. In tutti i pazienti è stato eseguito un ecocardiogramma transesofageo pre-procedurale per escludere la presenza di trombi in atrio sinistro. La gestione della terapia anticoagulante è stata effettuata secondo pratica clinica: nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K la procedura è stata eseguita con INR terapeutico (2–3), mentre nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali diretti la dose del mattino è stata omessa il giorno della procedura. Le procedure sono state eseguite in anestesia generale o sedazione cosciente, a discrezione dell'operatore, e condotte da operatori esperti in ablazione transcateretere della FA. Gli accessi vascolari sono stati ottenuti mediante incannulazione delle vene femorali con tecnica di Seldinger; sono stati a seguito

introdotti i cateteri diagnostici (decapolare in seno coronarico) e la sonda di ICE in atrio destro. Sotto guida fluoroscopica ed ecocardiografica, è stata eseguita la puntura transettale per accedere all'atrio sinistro. Prima dell'accesso in atrio sinistro, è stato somministrato un bolo di eparina non frazionata seguito da infusione continua, al fine di mantenere un ACT  $\geq$  500 secondi durante tutta la procedura. Successivamente, il catetere Sphere-9 è stato avanzato in atrio sinistro. In una prima fase è stata eseguita un mappaggio elettroanatomico tridimensionale ad alta densità, finalizzato alla ricostruzione dell'anatomia dell'atrio sinistro e delle VP. Una volta completata il mappaggio, il catetere è stato posizionato in prossimità degli osti delle VP. L'isolamento elettrico è stato quindi ottenuto mediante applicazioni PFA erogate attraverso il sistema multielettrodo, creando lesioni circolari attorno alle VP. Grazie alla configurazione del catetere, le applicazioni sono state erogate coprendo porzioni relativamente ampie di tessuto per ogni singola posizione, riducendo la necessità di un approccio punto-per-punto e consentendo una maggiore efficienza procedurale. In base alle caratteristiche cliniche del paziente e al tipo di FA, sono state eseguite ulteriori applicazioni ablativo, principalmente a livello di altre porzioni dell'atrio sinistro come la parete posteriore, l'istmo mitralico, il tetto, la parete anteriore, la porzione inferiore dell'atrio sinistro, la base dell'aurico, il seno coronarico. Al termine della procedura, l'efficacia del PVI è stata verificata mediante valutazione elettrofisiologica, documentando l'assenza di conduzione elettrica tra VP e atrio sinistro. Le lesioni lineari sono state allo stesso modo verificate mediante manovre di pacing differenziale e mediante mappaggio elettroanatomico. L'ecocardiografia intracardiaca è stata inoltre utilizzata sia per escludere complicanze immediate come il versamento pericardico, sia per verificare il contatto catetere-tessuto cardiaco. Il tempo procedurale totale è stato calcolato dall'accesso vascolare alla rimozione dei cateteri.

### **2.3 Endpoint dello Studio**

L'end point primario dello studio è la valutazione della sicurezza procedurale dell'ablazione della FA persistente mediante utilizzo del nuovo catetere Sphere-9, indagando l'incidenza di complicanze procedurali e peri-procedurali, sia maggiori che minori, nel periodo peri e post-procedurale. L'end-point secondario è la valutazione dell'efficienza del nuovo catetere Sphere-9, valutando i parametri procedurali e la fattibilità nell'ablazione della fibrillazione atriale persistente mediante isolamento delle vene polmonari e delle altre strutture target. L'end-point terziario dello studio è la valutazione dell'efficacia a breve termine del nuovo catetere Sphere-

9 per l'ablazione della fibrillazione atriale persistente, definita come assenza di recidiva di fibrillazione atriale o altre aritmie atriali durante il limitato periodo di follow-up.

## **2.4 Analisi Statistica**

Le variabili continue sono state verificate per verificarne la normalità con il test di Shapiro-Wilk e sono state presentate come media e deviazione standard (SD) se distribuite normalmente, o come mediana e intervallo interquartile (IQR) se non distribuite normalmente.

## **3. Risultati**

### **3.1. Caratteristiche basali dei pazienti**

Nello studio sono stati inclusi 83 pazienti, prevalentemente di sesso maschile (69%), tutti sottoposti ad ablazione transcateretere della FA mediante il nuovo catetere Sphere-9. La popolazione analizzata presentava un'età media di 68 anni (IQR 64-73) e tutti i pazienti erano affetti da FA persistente. Il punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc mediano risultava pari a 2 (IQR 2-3), indicando un rischio tromboembolico mediamente moderato. L'analisi delle principali comorbidity cardiovascolari ha evidenziato una elevata prevalenza di fattori di rischio nella popolazione studiata. In particolare, l'ipertensione arteriosa era presente nel 71% dei pazienti, mentre la dislipidemia interessava il 78% del campione. Una quota minore di pazienti era invece affetta da diabete mellito (10%). Per quanto riguarda le altre condizioni cliniche associate, il 7% presentava una riduzione della funzione renale con eGFR <45 ml/min/m<sup>2</sup>, l'8% era affetto da tachicardiomiopatia e circa un quarto della popolazione (24%) presentava una storia di patologia vascolare o coronarica. Inoltre, il 15% dei pazienti risultava affetto da OSAS.

Come già descritto nei paragrafi precedenti, tutti i pazienti sono stati sottoposti, prima della procedura di ablazione, ad uno studio ecocardiografico completo mediante TOE e TTE. Dall'analisi dei parametri morfologici è emerso che la LVEF mediana era del 55% (IQR 50-60), indicando nella maggior parte dei casi una funzione sistolica conservata. L' iLAV mostrava invece valori mediamente aumentati, con una mediana pari a 47 mL/m<sup>2</sup> (IQR 41,75-60), dato compatibile con il rimodellamento atriale tipicamente associato alla FA persistente. Anche il iVEDV risultava mediamente nei limiti, con un valore mediano di 52 mL/m<sup>2</sup> (IQR 44-61).

Per quanto riguarda la storia aritmologica dei pazienti, 13 soggetti (15%) erano già stati sottoposti in precedenza ad ablazione transcateretere della FA; tutti questi pazienti erano stati trattati presso la Clinica Cardiologica ed Aritmologica di Ancona Torrette.

Dal punto di vista terapeutico, prima della procedura la maggior parte dei pazienti assumeva una terapia antiaritmica basata su beta-bloccanti (71%). Meno frequente risultava invece l'impiego di altri farmaci antiaritmici, quali flecainide (8%), amiodarone (18%) e sotalolo (2%). Una piccola quota di pazienti (4%) era inoltre in trattamento con calcio-antagonisti. (Tabella 1)

<b>SPHERE-9 PATIENTS</b>	
<b>(N=83)</b>	
<b>ETA' – MEDIANA [IQR]</b>	68 [64-73]
<b>SESSO MASCHILE – N (%)</b>	58 (69)
<b>FA PERSISTENTE– N (%)</b>	83 (100%)
<b>STORIA DI FLUTTER ATRIALE- N (%)</b>	24 (28)
<b>ABLAZIONE COME FIRST THERAPY – N (%)</b>	13 (15)
<b>FARMACO ANTIARITMICO TESTATO - MEDIANA [IQR]</b>	0 [0-1]
<b>CHA2DSVA – MEDIANA [IQR]</b>	2 [2-3]
<b>IPERTENSIONE – N (%)</b>	64 (71)
<b>DISLIPIDAEMIA – N (%)</b>	65 (78)
<b>DIABETES MELLITO – N (%)</b>	9 (10)
<b>EGFR &lt; 45 ML/MIN/M2 – N (%)</b>	6 (7)
<b>FUMO – N (%)</b>	9 (10)
<b>BPCO – N (%)</b>	5 (6)
<b>PATOLOGIE VASCOLARI/ CORONARICHE – N (%)</b>	20 (24)
<b>OSAS – N (%)</b>	13 (15)
<b>STROKE/TIA – N (%)</b>	7 (8)
<b>TACHICARDIOMIOPATIA – N (%)</b>	7 (8)
<b>CARDIOPATIA IPERTROFICA – N(%)</b>	3 (3)
<b>CARDIOPATIA DILATATIVA NON ISCHEMICA -N (%)</b>	4 (4)
<b>CARDIOPATIA VALVOLARE -N (%)</b>	5 (6)

MIOCARDITE – N (%)	1 (1)
<b>PRE-ABLATION AAD THERAPY</b>	
- BETA-BLOCKER – N (%)	59 (71)
- FLACAINIDE/PROPAFENONE – N (%)	7 (8)
- AMIODARONE/DORNEDARONE – N (%)	15 (18)
- SOTALOLO– N (%)	2 (2)
- Ca ANTAGONISTA– N (%)	4 (4)
FE % - MEDIANA [IQR]	55 [50-60]
iLVDV (ml/m2) - MEDIANA [IQR]	52 [44-61]
iLAV (ml/m2) - MEDIANA [IQR]	47 [41-60]
TAPSE (mm) - MEDIANA [IQR]	20 [19-24]

Tabella 1. Caratteristiche clinico-anamnestiche e ecocardiografiche dei pazienti.

### 3.2. Caratteristiche procedurali

Nel trattamento della FA persistente con sistema Affera/Sphere-9, secondo l’approccio adottato presso il centro di Aritmologia di Ancona, la procedura inizia dalla valutazione delle vene polmonari. Nei pazienti già sottoposti a precedente ablazione, viene prima verificata la persistenza dell’isolamento elettrico mediante mappaggio elettroanatomico. Qualora le vene risultino riconnesse, si procede ad isolamento delle stesse mediante encircling. Nei pazienti non precedentemente trattati, l’isolamento delle vene polmonari rappresenta invece il primo passaggio ablativo della procedura. Dopo il trattamento delle vene polmonari, l’ablazione viene estesa alla parete posteriore dell’atrio sinistro. In questa fase viene eseguita una configurazione a box, ottenuta mediante una linea superiore che congiunge la vena polmonare superiore sinistra alla vena polmonare superiore destra e una linea inferiore che collega la vena polmonare inferiore destra alla vena polmonare inferiore sinistra. La realizzazione della box viene completata con l’omogeneizzazione della parete posteriore, con l’obiettivo di ridurre la presenza di potenziali residui all’interno dell’area trattata. La procedura prosegue con l’estensione dell’ablazione alla parete posteriore bassa, fino in prossimità dell’ostio del seno coronarico. Questa prima parte del trattamento viene eseguita utilizzando PFA.

Successivamente, il trattamento può essere esteso all’istmo mitralico posteriore, anch’esso inizialmente trattato con PFA. Le ultime erogazioni in corrispondenza della porzione laterale

dell'istmo mitralico vengono invece eseguite in RF, sfruttando la possibilità del sistema Affera/Sphere-9 di integrare nello stesso catetere sia l'ablazione a campo pulsato sia l'ablazione in radiofrequenza.

Nel caso in cui la FA non si interrompa dopo queste prime fasi, vengono eseguite ulteriori lesioni lineari. A livello dell'atrio sinistro può essere realizzata una linea anteriore, che collega la linea del tetto alla mitrale passando anteriormente all'auricola sinistra. A livello destro, invece, può essere eseguita una linea istmo-tricuspidalica, effettuata in RF.

Dopo questa fase, il trattamento può prevedere ulteriori erogazioni a livello del seno coronarico, tornando alla modalità PFA. In questa sede le applicazioni non vengono eseguite con la durata standard di 4 secondi, ma con erogazioni più brevi, della durata di 1 secondo. Nei casi in cui si presentassero ancora potenziali tardivi o un flutter organizzato su un circuito critico, può essere eseguita anche una linea intercavale destra. Se invece, durante le erogazioni, la FA si sincronizza in flutter atriale, il flutter viene mappato e successivamente trattato mediante ablazione della linea critica responsabile del circuito, fino alla sua interruzione.

Nel nostro studio, tutti i pazienti sottoposti ad ablazione per FA persistente sono stati trattati secondo una strategia procedurale comune, prevedendo nel 100% dei casi il coinvolgimento sistematico delle vene polmonari, della parete posteriore dell'atrio sinistro e dell'estensione alla parete posteriore bassa fino all'altezza del seno coronarico.

In una quota di pazienti, sulla base dell'andamento intra-procedurale e della persistenza dell'aritmia, il trattamento è stato esteso ad ulteriori regioni anatomiche. L'istmo mitralico è stato trattato in 38 pazienti su 83, pari al 46%. La regione anteriore è stata coinvolta in 28 pazienti, pari al 34%, mentre l'istmo cavo-tricuspidalico è stato trattato in 26 pazienti, pari al 28%. La linea intercavale e la vena cava superiore sono state riportate ciascuna in 4 pazienti, pari all'5%. L'auricola sinistra è stata coinvolta in 4 pazienti, pari al 5%.

Durante la procedura, in alcuni casi l'aritmia ha mostrato una modificazione del proprio comportamento elettrico. L'organizzazione in flutter atriale è stata osservata in 18 pazienti, pari al 22% %; in tutti i casi il ritmo è stato successivamente ripristinato mediante erogazione e interruzione del flutter. Nel corso dell'erogazione, la fibrillazione atriale si è interrotta direttamente in 40 casi, pari al 48% dei casi

La durata mediana della procedura era di 125 (IQR 107 – 145) minuti, il tempo di fluoroscopia mediano era di 13 (IQR 8-18) minuti.

Nel nostro studio non sono state osservate complicanze maggiori correlate alla procedura. In particolare, non si sono verificati casi di stroke, TIA, emorragie maggiori, paralisi del nervo frenico o tamponamento cardiaco. Sono state invece registrate alcune complicanze minori. Nello specifico, 3 complicanze vascolari e 3 casi di spasmo coronarico, pari al 6% della popolazione. Eventi associati principalmente a determinanti procedurali riportati nei successivi paragrafi (4.4 Complicanze e sicurezza procedurale).

Durante il follow-up, per una durata mediana di 6 (IQR 4-7) mesi, non sono stati osservati eventi clinici di rilievo, in particolare stroke/TIA, ricoveri per cause cardiovascolari o decessi. Sono state documentate 12 recidive di FA su 83 pazienti (14,5%): 6 entro i primi due mesi dalla procedura (7,2%) e 6 oltre i due mesi (7,2%). Escluso dunque il blanking-period, complessivamente, 77 pazienti su 83 sono risultati liberi da recidiva di FA, con una libertà da recidiva pari al 93%. In 10 pazienti è stata effettuata una de-escalation della terapia antiaritmica al primo controllo.

	<b>SPHERE-9 PATIENTS (N=83)</b>
<b>ICE – N (%)</b>	78 (93)
<b>CARDIOVERSIONE ELETTRICA PROCEDURALE – N (%)</b>	25 (30)
<b>INTERRUZIONE FA DURANTE EROGAZIONE– N (%)</b>	58 (70)
<b>DURATA DELLA FLUOROSCOPIA (min) - MEDIANA [IQR]</b>	13 [8-18]
<b>TEMPO DI PROCEDURA TOTALE (min) – MEDIANA [IQR]</b>	125 [107-145]
<b>RECIDIVA PRECOCIE DURANTE IL RICOVERO – N (%)</b>	12 (14)
<b>COMPLICANZE VASCOLARI - N (%)</b>	3 (3)
<b>ALTRE COMPLICANZE MINORI – N (%)</b>	3 (4)
<b>COMPLICANZE MAGGIORI – N (%)</b>	0 (0)
<b>FOLLOW UP (mesi) – MEDIANA [IQR]</b>	6 [4-7]
<b>EVENTI ISCHEMICI DURANTE FU – N (%)</b>	0 (0)
<b>EVENTI EMORRAGICI DURANTE FU– N (%)</b>	0 (0)

RECIDIVE FA primi 2 mesi – N (%)	6 (7)
RECIDIVE FA dopo primi 2 mesi –N (%)	6 (7)

Tabella 2; caratteristiche procedurali e FU dei pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere

## 4 Discussione

Questo studio ha valutato la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia dell'ablazione della FA persistente mediante utilizzo del catetere Sphere-9. In particolare, sono stati analizzati i dati procedurali, la sicurezza della metodica e i risultati clinici nel follow-up.

### 4.1 Risultati principali

I principali risultati sono stati l'alto tasso di cardioversioni della FA durante erogazione, la significativa riduzione dei tempi procedurali, e l'assenza di eventi avversi maggiori.

### 4.2 Caratteristiche di popolazione

Nello studio sono stati arruolati 83 pazienti, con una età mediana di 68 [IQR 64-73] anni, prevalentemente di sesso maschile (69%).

La popolazione in esame presentava una LVEF mediana del 55%, indicativa di una funzione sistolica globalmente conservata. Anche i valori di TAPSE, parametro ecocardiografico utilizzato per valutare la funzione sistolica del ventricolo destro, risultavano prossimi ai limiti di normalità. Complessivamente, tali dati suggeriscono come la maggior parte dei pazienti non presentasse un quadro di scompenso cardiaco conclamato al momento della procedura. Solo una minoranza della popolazione, pari a 7 pazienti (8% del totale), risultava infatti affetta da tachicardiomiopatia. Nel complesso, quindi, il campione analizzato appariva caratterizzato da una funzione ventricolare globalmente conservata e da volumi ventricolari nei limiti di normalità, elementi che descrivono una popolazione con ridotto grado di compromissione ventricolare strutturale.

Tutti i pazienti presentavano una dilatazione atriale sinistra, con un iLAV mediano pari a 47 [IQR 41-60] ml/m<sup>2</sup>, valore compatibile con un grado di dilatazione atriale moderato-severo. Tale reperto risulta coerente con la storia di FA persistente, rappresentando uno dei principali segni del rimodellamento strutturale associato alla persistenza dell'aritmia e una caratteristica frequentemente riscontrata nei pazienti affetti da forme non parossistiche di FA.

L'analisi delle caratteristiche cliniche della popolazione in studio ha evidenziato una significativa rappresentazione dei principali fattori di rischio cardiovascolare. L'ipertensione arteriosa era presente nel 71% dei pazienti, mentre la dislipidemia risultava il fattore più frequentemente osservato, interessando il 78% della coorte. Il diabete mellito e l'OSAS erano presenti rispettivamente nel 10% e nel 15% dei casi. Inoltre, circa un quarto dei pazienti presentava una storia di patologia coronarica, dato che conferma ulteriormente il profilo cardiovascolare complesso della popolazione analizzata.

Questi risultati delineano una coorte caratterizzata da un importante carico di comorbidità cardiovascolari. Osservazione che appare rilevante alla luce della natura multifattoriale della FA, patologia nella cui insorgenza e progressione intervengono numerosi fattori predisponenti e condizioni cliniche associate. In questo contesto, l'elevata prevalenza dei fattori di rischio riscontrati nella popolazione in esame risulta complessivamente comparabile con quanto riportato dalla letteratura scientifica in studi condotti su pazienti affetti da FA persistente<sup>76,77</sup>.

Nella caratterizzazione clinica della popolazione in studio, un elemento di particolare interesse è rappresentato dalla precedente gestione terapeutica della FA. La maggior parte dei pazienti aveva infatti già intrapreso una terapia farmacologica, con il 71% della popolazione in trattamento con beta-bloccanti e il 18% in terapia con amiodarone; una quota minore assumeva inoltre altri farmaci antiaritmici o farmaci per il controllo della frequenza. Tuttavia, nonostante il ricorso a tali strategie terapeutiche, il controllo della FA non risultava adeguato in una parte rilevante della popolazione, rendendo necessario il ricorso a un trattamento ablativo. La procedura mediante catetere Sphere-9 è stata eseguita come strategia di prima linea solo nel 15% dei casi. Pertanto, nella maggior parte dei pazienti inclusi nello studio, il trattamento ablativo si configurava come una strategia terapeutica successiva alla precedente gestione farmacologica, assumendo prevalentemente il ruolo di trattamento di seconda linea.

#### **4.3 Dati procedurali: efficienza e fattibilità**

Il catetere Sphere-9 si è dimostrato, nella nostra esperienza, una tecnologia efficiente dal punto di vista procedurale. Il concetto di efficienza può essere ricondotto alla capacità di ottenere il risultato ablativo con un utilizzo favorevole di tempo, risorse e passaggi procedurali. Nella popolazione analizzata, la durata complessiva della procedura, calcolata come tempo skin-to-skin, è risultata pari a 125 minuti di mediana, con intervallo interquartile di 107 e 145 minuti. Il tempo di fluoroscopia è risultato anch'esso contenuto, con una mediana di 13 minuti e

intervallo interquartile di 8 e 18 minuti. Questi valori appaiono favorevoli se confrontati con quanto riportato in letteratura negli studi condotti su pazienti con FA persistente trattati mediante radiofrequenza. Nello studio STAR AF II<sup>80</sup>, ad esempio, i tempi procedurali variavano da 167 minuti per il solo PVI fino a oltre 220 minuti nei gruppi sottoposti ad ablazione più estesa, con tempi di fluoroscopia compresi tra 29 e 42 minuti. Nel PRECEPT trial<sup>81</sup>, condotto con radiofrequenza contact-force in pazienti con FA persistente sintomatica, il tempo medio di procedura era pari a 178 minuti, mentre il tempo medio di fluoroscopia era di 15,3 minuti.

In questo senso, i dati della nostra casistica suggeriscono un buon profilo di efficienza procedurale del catetere Sphere-9, soprattutto per quanto riguarda la durata complessiva della procedura e l'esposizione fluoroscopica.

Un ulteriore elemento che può contribuire a spiegare tale efficienza è rappresentato dalla struttura integrata del sistema. Il catetere Sphere-9 consente infatti di eseguire con lo stesso dispositivo le fasi di mappaggio, ablazione e verifica del risultato, rendendo più lineare il workflow procedurale. Rispetto alle procedure tradizionali con radiofrequenza, nelle quali può essere necessario alternare strumenti differenti per la mappatura elettroanatomica e per l'erogazione dell'energia, l'utilizzo di un singolo catetere può ridurre i passaggi tecnici e contribuire a una gestione più rapida e razionale della procedura.

Di nota, anche l'elevato tasso di cardioversione della FA durante erogazione o conversione della FA in flutter atriale durante erogazione, in un totale di 50 (70%) pazienti. Tale dato risulta essere estremamente maggiore rispetto ai dati disponibili in letteratura per quello che riguarda le procedure con RF. E' noto, sempre dalla letteratura, quanto la cardioversione della FA durante erogazione con RF si associ ad un miglior outcome a lungo termine, con maggior tassi di libertà da recidive di FA. Un più lungo FU saprà esprimere se questa associazione sarà valida anche per le cardioversioni di FA durante erogazione con PFA.

#### **4.4 Complicanze e sicurezza procedurale**

Nella popolazione analizzata, il catetere Sphere-9 si è rivelato una tecnologia molto sicura. Il dato che emerge con maggiore evidenza è l'assenza di complicanze maggiori, sia durante la procedura sia nel periodo post-procedurale. Non sono stati osservati eventi ischemici o emorragici e non sono emerse complicanze extracardiache o extravascolari clinicamente

significative. Nel complesso, questi risultati suggeriscono un profilo di sicurezza particolarmente favorevole del trattamento ablativo con Sphere-9.

Anche le complicanze minori sono risultate rare, con un'incidenza complessivamente prossima allo zero. Sono stati registrati tre casi di spasmo coronarico minore, corrispondenti al 3% della popolazione. È importante sottolineare come tali episodi si siano verificati nelle fasi iniziali dell'esperienza procedurale, precedenti dell'introduzione sistematica della somministrazione endovenosa di nitrati prima delle erogazioni considerate a maggior rischio. Successivamente, in particolare durante le applicazioni in sede postero-inferiore e a livello del seno coronarico, l'impiego profilattico di nitrati endovena prima dell'erogazione ha rappresentato una misura preventiva finalizzata a ridurre il rischio di spasmo coronarico.

Nel complesso, l'assenza di complicanze maggiori e la bassa incidenza di eventi minori supportano il favorevole profilo di sicurezza del nuovo catetere Sphere-9, risultati che appaiono complessivamente in linea con numerosi studi in letteratura<sup>78,79</sup>.

#### **4.5 Efficacia a breve termine**

Nella popolazione analizzata, il trattamento della FA persistente con il nuovo catetere Sphere-9 ha mostrato una buona efficacia clinica nel breve termine. Il dato principale è rappresentato dalla libertà da recidiva di FA, osservata in 77 pazienti su 83 durante il periodo di follow-up disponibile, 93% della popolazione. Questo risultato appare rilevante considerando che lo studio ha incluso esclusivamente pazienti con FA persistente, una forma aritmica generalmente associata a maggiore complessità del substrato atriale e a un rischio più elevato di recidiva.

Il follow-up mediano è stato di 6 mesi (IQR 4–7). Nel corso di questo periodo sono state documentate 6 recidive di FA, pari al 7% della popolazione. Inoltre si sono verificate altre 6 recidive, ma entro i primi due mesi dalla procedura, dunque all'interno del “blinking period”. La distinzione tra recidive precoci e recidive successive consente una lettura più accurata del dato, poiché gli eventi osservati nella fase iniziale post-procedurale possono essere influenzati da fenomeni transitori legati all'ablazione, senza rappresentare necessariamente un fallimento definitivo del trattamento. Un ulteriore dato favorevole è rappresentato dalla de-escalation della terapia antiaritmica effettuata in circa 10 pazienti in occasione del primo controllo, suggerendo una buona stabilità clinico-aritmica in una parte della popolazione trattata.

Nel complesso, la libertà da recidiva di FA del 93% supporta l'efficacia a breve termine del trattamento ablativo con Sphere-9. Tale risultato deve comunque essere interpretato alla luce della durata ancora limitata del follow-up e della natura osservazionale dell'analisi, rendendo necessario un periodo di osservazione più prolungato per confermare la stabilità del risultato nel medio-lungo termine.

#### **4.6 Limiti dello studio**

I principali limiti dello studio sono legati alla popolazione, alle sue dimensioni ed alla selezione dei pazienti. Sebbene siano stati arruolati 83 pazienti, un campione più ampio potrebbe fornire risultati più robusti e generalizzabili. La maggior parte dei partecipanti è di sesso maschile (69%), il che potrebbe limitare l'applicabilità dei risultati alle donne; studi futuri dovrebbero considerare una distribuzione più equilibrata tra i sessi. Soprattutto la popolazione studiata è composta prevalentemente da pazienti giovani e normopeso, con una bassa prevalenza di comorbidità significative. Questo limita la trasferibilità dei risultati in popolazioni con caratteristiche diverse, come pazienti anziani, obesi o con molteplici comorbidità. Sono infine importanti i limiti legati al disegno dello studio: monocentrico e senza gruppo di controllo. Uno studio comparativo con un gruppo di controllo che utilizza un diverso catetere di ablazione avrebbe fornito un contesto migliore per valutare l'efficacia e la sicurezza dello Sphere-9. La conduzione dello studio in un solo centro può limitare la trasferibilità dei risultati ad altri contesti clinici. Studi multicentrici potrebbero offrire una valutazione più completa delle prestazioni dello Sphere-9 in diverse situazioni operative.

#### **5. Conclusioni**

Questo studio ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'ATC della FA utilizzando il catetere Sphere-9. I risultati principali indicano che Sphere-9 è associato a un alto tasso di FPI e a una significativa riduzione dei tempi procedurali, senza la comparsa di eventi avversi maggiori. Questi dati supportano l'uso di Sphere-9 come una soluzione sicura ed efficace per l'ablazione della FA persistente.

L'analisi della popolazione in studio, caratterizzata da pazienti relativamente giovani, con normali volumi atriali e ventricolari e una bassa prevalenza di comorbidità significative, suggerisce che Sphere-9 potrebbe essere particolarmente vantaggioso in pazienti simili.

In conclusione, Sphere-9 rappresenta una valida opzione per l'ablazione della FA persistente, offrendo un ottimo rapporto rischio/beneficio.

## 6. Bibliografia

1. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. *Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship with Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2018;11(7). doi: 10.1161/CIRCEP.118.006274
2. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Malattie del cuore di Braunwald.* Published online 2016: 1527-1540.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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.* 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
4. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I. et al., Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2023
5. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
6. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al., Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010. *Circulation.* 2014 Feb 25; 129(8): 837–847
7. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-1517. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
8. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1807-1824. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093
9. Ziad Issa MD, John M. Miller MD, Douglas P. Zipes MD. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Elsevier; 3rd edition (November 12, 2018):421-548

10. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J., Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86: 516–521.
11. Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B., et al. Parental Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Offspring. *JAMA*. 2004;291(23):2851-2855.
12. Tsai C.T., Lai L.P., Hwang J.J., Lin J.L., Chiang F. T., Molecular Genetics of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, 52(4), 241-250. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.072
13. Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H., Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr
14. Li YG, Pastori D, Miyazawa K, Shahid F, Lip GYH. Identifying at-risk patients for sustained atrial high-rate episodes using the c2 hest score: The west birmingham atrial fibrillation project. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(6). doi:10.1161/JAHA.120.017519
15. An Y, Ogawa H, Yamashita Y, et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(1):35-42. doi:10.1093/ehjqcco/qcy033
16. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hear Rhythm*. 2011;8(8):1160-1166. doi:10.1016/j.hrthm.2011.03.038
17. Mukamal K.J., Psaty B.M., Rautaharju P.M. et al. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J*. 2007; 153:260-266
18. Fein A.S., Shvilkin A., Shah D., Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62:300–305
19. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al., The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e7895.
20. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A. et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: Clinical significance and implications for decision making - A position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(8):1169-1196. doi:10.1093/europace/euv20

21. Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, Lin JL, Chiang FT. Molecular Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(4):241-250. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.072
22. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483-1499. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226
23. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339: 659-666
24. Li WJ, Bai YY, Zhang HY, et al. Additional ablation of complex fractionated atrial electrograms after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation a meta-analysis. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2011;4(2):143-148. doi:10.1161/CIRCEP.110.958405
25. Allesie M.A., Lammers W.J.E.P., Bonke F.I.M., Hollen S.J., Experimental Evaluation of Moe's Multiple Wavelet Hypothesis of Atrial Fibrillation. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias* (1985), pp. 265- 276.
26. Waks J.W., Josephson M.J., Mechanisms of Atrial Fibrillation – Reentry, Rotors and Reality. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2014 Aug; 3(2): 90–100.
27. Sharifov O.F., Fedorov V.V., Beloshapko G.G. et al., Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:483–90.
28. Nattel S, Guasch E, Savelieva I, et al. Early management of atrial fibrillation to prevent cardiovascular complications. *Eur Heart J*. 2014;35(22):1448-1456. doi:10.1093/eurheartj/ehu028
29. Nattel S., Burstein B., Dobrev D., Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008; 1:62– 73.
30. Rohr S. Myofibroblasts in diseased hearts: New players in cardiac arrhythmias? *Hear Rhythm*. 2009;6(6):848-856. doi:10.1016/j.hrthm.2009.02.038
31. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014;114(9):1483-1499. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226
32. Freeman JV., Simon DN, Go AS, et al. Association between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial

Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-402. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303

33. Freeman JV., Simon DN, Go AS, et al. Association between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-402. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303

34. Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33(2):137-143. doi:10.1097/JCN.0000000000000421

35. Issa Z., Miller J.M., Zipes D.P., *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division; 2012.

36. Levy S., Maarek M., Coumel P. et al., Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study. The college of French cardiologists. *Circulation*. 1999; 99:3028–3035

37. Dussault C, Toeg H, Nathan M, Wang ZJ, Roux JF, Secemsky E. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8(2):263-269. doi:10.1161/CIRCEP.114.002521

38. Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-526. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003433

39. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, et al. Extracranial systemic embolic events in patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, risk factors, and outcomes. *Circulation*. 2015;132(9):796-803. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013243

40. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(6):453-460. doi:10.1093/eurheartj/ehx579

41. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2012;5(4):632-639. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749

42. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-492. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614

43. Letsas KP, Filippatos GS, Pappas LK, et al. Determinants of plasma NT-pro-BNP levels in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(2):101-106. doi:10.1007/s00392-008-0728-8
44. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace.* 2018;20(1):157-208. doi:10.1093/europace/eux275
45. Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: Insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation.* 2012;126(7):806-814. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098079
46. A.S. Fauci, E. Braunwald, D.L. Kasper et al., *Manuale di medicina interna* 17 ed., ISBN: 9788838639401
47. Delgado V, Di Biase L, Leung M, et al. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3157-3172. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.063
48. Wynn G.J., Todd D.M., Webber M. et al., The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16:965-972
49. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: Results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2987-2996. doi:10.1093/eurheartj/ehx739
50. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016;37(20):1591-1602. doi:10.1093/eurheartj/ehw007
51. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
52. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* 2018;118(4):768-777. doi:10.1055/s-0038-1636534.

53. Zehender M., Hohnloser S., Muller B., Meinertz T., Just H., Effects of Amiodarone versus Quinidine and Verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1054-9
54. Chatterjee N.A., Upadhyay G.A., Ellenbogen K.A. et al., Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:68-76.
55. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: A meta-analysis. *Circulation*. 2000;101(10):1138-1144. doi:10.1161/01.CIR.101.10.1138
56. Kim D, Yang PS, Kim TH, et al. Ideal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1233-1245. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.076
- 62 Arbelo E., Brugada J., Hindricks G. et al., Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014; 35:1466-1478.
57. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):e275-e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012. Epub 2017 May 12. PMID: 28506916; PMCID: PMC6019327.
58. Tanno K., Kobayashi Y., Kurano K. et al., Histopathology of canine hearts subjected to catheter ablation using radiofrequency energy. *Jpn Circ J*, 1994. 58(2): p. 123-35
59. Das M., Loveday J.J., Wynn G.J. et al., Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values [published online ahead of print May 31, 2016]. *Europace*
60. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kantipudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE. Paroxysmal AF catheter ablation

with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 19;64(7):647-56. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.072. PMID: 25125294.

61. Kotadia I.D., Williams S.E., O'Neill M., High-power, Short-duration Radiofrequency Ablation for the Treatment of AF. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020 Feb 12; 8(4):265-272. doi: 10.15420/aer.2019.09. PMID: 32685157; PMCID: PMC7358956.

62. Junarta J., Dikdan S.J., Upadhyay N. et al., High-power short-duration versus standard-power standard-duration settings for repeat atrial fibrillation ablation. *Heart Vessels*. 2022 Jun; 37(6):1003-1009. doi: 10.1007/s00380-021-01987-9. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34846561; PMCID: PMC9114024.

63. Vinit Sawhney, Richard J Schilling, Rui Providencia, Matthew Cadd, Dhanuka Perera, Salman Chatha, Ben Mercer, Malcolm Finlay, Franck Halimi, Dominique Pavin, Frederic Anselme, Jean-Pierre Cebron, Jongi Chun, Boris Schmidt, Pascal Defaye, Gurpreet Dhillon, Serge Boveda, Jean-Paul Albenque, Muzahir Tayebjee, Carlo de Asmundis, Gianbattista Chierchia, Ross J Hunter, Cryoablation for persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: results from a multicentre European registry, *EP Europace*, Volume 22, Issue 3, March 2020, Pages 375–381, <https://doi.org/10.1093/europace/euz313>.

64. Vassallo F, Cunha C, Serpa E, Meigre LL, Carloni H, Simoes A Jr, Hespanhol D, Lovatto CV, Batista W Jr., Serpa R. Comparison of high-power short-duration (HPSD) ablation of atrial fibrillation using a contact force-sensing catheter and conventional technique: Initial results. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Oct;30(10):1877-1883. doi: 10.1111/jce.14110. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31397522

65. Vivek Y. Reddy, Petr Neuzil, Jacob S. Koruth, Jan Petru, Moritoshi Funosako, Hubert Cochet, Lucie Sediva, Milan Chovanec, Srinivas R. Dukkipati, Pierre Jais, Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 74, Issue 3, 2019, Pages 315-326, ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.021>.

66. Luigi Di Biase, Juan Carlos Diaz, Xiao-Dong Zhang, Jorge Romero, Pulsed field catheter ablation in atrial fibrillation, *Trends in Cardiovascular Medicine*, Volume 32, Issue 6, 2022, Pages 378-387, ISSN 1050-1738, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.07.006>.

67. Anic A, et al. Pulsed Field Ablation of Atrial Fibrillation: A Review of the Current Evidence. *Biomedicines*. 2024.

68. Reddy VY, et al. Pulsed Field Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2020.

69. Reddy VY, et al. Initial Clinical Experience With a Lattice-Tip Catheter for Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2022.
70. Reddy VY, et al. Dual-energy ablation with the Affera mapping and ablation system for persistent atrial fibrillation (SPHERE-Per-AF trial). *Journal of the American College of Cardiology / Heart Rhythm*. 2024.
71. Koruth JS, et al. Pulsed Field Ablation: Mechanisms and Clinical Applications. *Europace*. 2022.
72. Anic A, et al. Pulsed Field Ablation of Atrial Fibrillation: A Review of the Current Evidence. *Biomedicines*. 2024.
73. Reddy VY, et al. Initial Clinical Experience With a Lattice-Tip Catheter for Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2022.
74. Christian Paludan-Müller, Oliver B Vad, Niels K Stampe, Søren Z Diederichsen, Laura Andreasen, Laia M Monfort, Emil L Fosbøl, Lars Køber, Christian Torp-Pedersen, Jesper H Svendsen, Morten S Olesen, Atrial fibrillation: age at diagnosis, incident cardiovascular events, and mortality, *European Heart Journal*, 2024;
75. Morseth B, Geelhoed B, Linneberg A On behalf of the MORGAM consortium, et al Age-specific atrial fibrillation incidence, attributable risk factors and risk of stroke and mortality: results from the MORGAM Consortium *Open Heart* 2021;8:e001624. doi: 10.1136/openhrt-2021-001624.
76. Barkagan M, Milman A, Zahavi G, et al. *Catheter Ablation as First-Line Therapy in Persistent Atrial Fibrillation: Patient Characteristics and Clinical Outcomes*. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2024;10(6):1078-1086. doi:10.1016/j.jacep.2024.02.035.
77. Fumagalli S, Said SA, Laroche C, et al. *Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: An EORP-AF General Pilot Registry report*. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2018;4(3):172-179. doi:10.1093/ehjcvp/pvx037.
78. Anter E, Mansour M, Nair DG, et al. Dual-energy lattice-tip ablation system for persistent atrial fibrillation: a randomized trial. *Nature Medicine*. 2024;30:2303-2310. doi:10.1038/s41591-024-03022-6.
79. Reddy VY, Peichl P, Anter E, et al. A focal ablation catheter toggling between radiofrequency and pulsed field energy to treat atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2023;9(8 Pt 3):1786-1801. doi:10.1016/j.jacep.2023.04.002.

80. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. **Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation.** *New England Journal of Medicine.* 2015;372:1812-1822. doi:10.1056/NEJMoa1408288.

81. Mansour M, Calkins H, Osorio J, et al. **Persistent Atrial Fibrillation Ablation With Contact Force–Sensing Catheter: The Prospective Multicenter PRECEPT Trial.** *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2020;6(8):958-969. doi:10.1016/j.jacep.2020.04.024.