



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Studio di qualità, efficacia e sicurezza  
sull'uso di catetere ablatore ad alta  
potenza e breve durata nel trattamento  
della fibrillazione atriale**

Relatore: Chiar.mo  
**Dello Russo Antonio**

Tesi di Laurea di:  
**Castellucci Giacomo**

Correlatore: Chiar.ma  
**Casella Michela**

A.A. 2021/2022

## INDICE

### I. FIBRILLAZIONE ATRIALE

<b>I.1</b>	<b>DEFINIZIONE</b> .....	<b>1</b>
<b>I.2</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>2</b>
<b>I.3</b>	<b>FATTORI DI RISCHIO</b> .....	<b>3</b>
	I.3.1 Fattori di rischio non modificabili .....	3
	I.3.2 Fattori di rischio modificabili .....	4
<b>I.4</b>	<b>CLASSIFICAZIONE</b> .....	<b>6</b>
<b>I.5</b>	<b>FISIOPATOLOGIA</b> .....	<b>7</b>
	I.5.1 Innesco .....	7
	I.5.2 Mantenimento .....	8
	I.5.3 Progressione .....	10
<b>I.6</b>	<b>CLINICA</b> .....	<b>10</b>
<b>I.7</b>	<b>DIAGNOSI</b> .....	<b>12</b>
<b>I.8</b>	<b>TERAPIA</b> .....	<b>13</b>
	I.8.1 A – <i>Anticoagulation / Avoid stroke</i> .....	14
	I.8.2 B – <i>Better symptom management</i> .....	17
	I.8.2.1 Controllo della frequenza.....	17
	I.8.2.2 Controllo del ritmo.....	18
	I.8.3 C – <i>Cardiovascular and Comorbidity optimization</i> .....	21

### II. ABLAZIONE TRANSCATETERE..... 23

<b>II.1</b>	<b>TECNICA</b> .....	<b>23</b>
<b>II.2</b>	<b>PROCEDURA</b> .....	<b>26</b>
<b>II.3</b>	<b>INDICAZIONI</b> .....	<b>27</b>
<b>II.4</b>	<b>CATETERE ABLATORE QDOT</b> .....	<b>28</b>

### III. STUDIO CLINICO ..... 31

<b>III.1</b>	<b>MATERIALI E METODI</b> .....	<b>31</b>
	III.2.1 Popolazione dello studio .....	31
	III.2.2 Procedura .....	32
	III.2.3 Analisi statistica.....	33

<b>III.2</b>	<b>RISULTATI</b> .....	<b>37</b>
<b>III.3</b>	<b>DISCUSSIONE</b> .....	<b>37</b>
	III.4.1 Osservazioni principali .....	40
	III.4.2 Limiti .....	41
<b>III.4</b>	<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>42</b>
<b>IV.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>43</b>

## ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

<b>ABC</b>	<i>Atrial fibrillation Better Care</i>	<b>NTpro-</b>	<i>proormone N-terminale del</i>
		<b>BNP</b>	<i>peptide natriuretico B</i>
<b>AI</b>	<i>Ablation index</i>	<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>	<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>CF</b>	<i>Contact Force</i>	<b>OSA</b>	<i>Apnee ostruttive del sonno</i>
<b>CKD</b>	<i>Chronic Kidney Disease</i>	<b>OSAS</b>	<i>Sindrome delle apnee ostruttive del sonno</i>
<b>cPAP</b>	<i>Continuous positive airway pressure</i>	<b>PV</b>	<i>Pulmonary Veins</i>
<b>cTnT-hs</b>	<i>Troponin T – High Sensitivity</i>	<b>PVI</b>	<i>Pulmonary Vein Isolation</i>
<b>DOACs</b>	<i>Direct Oral Anticoagulants</i>	<b>PW</b>	<i>Posterior Wall</i>
<b>ECG</b>	<i>Elettrocardiogramma</i>	<b>PWI</b>	<i>Posterior Wall Isolation</i>
<b>EHRA</b>	<i>European Heart Rythm Association</i>	<b>RM</b>	<i>Risonanza magnetica</i>
<b>ESC</b>	<i>European society of cardiology</i>	<b>TA</b>	<i>Tachicardia atriale</i>
<b>FA</b>	<i>Fibrillazione atriale</i>	<b>TAO</b>	<i>Terapia anticoagulante orale</i>
<b>FANS</b>	<i>Farmaci antinfiammatori non steroidei</i>	<b>TC</b>	<i>Tomografia computerizzata</i>
<b>FC</b>	<i>Frequenza cardiaca</i>	<b>TEE</b>	<i>Ecografia Transesofagea</i>
<b>HPSD</b>	<i>High power short duration</i>	<b>TIA</b>	<i>Transient ischemic Attack</i>
<b>INR</b>	<i>International Normalized Ratio</i>	<b>vHPSD</b>	<i>Very High power short duration</i>
		<b>VKA</b>	<i>Vitamin K antagonists</i>

## I. FIBRILLAZIONE ATRIALE

### I.1 DEFINIZIONE

La fibrillazione atriale è una aritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attività elettrica rapida e irregolare, che corrisponde di conseguenza ad una non coordinata ed inefficace attività contrattile atriale. Questo comporta dal punto di vista emodinamico anomalie del riempimento ventricolare con variazioni del volume telediastolico ad ogni sistole e anomalie del ritmo di contrazione ventricolare con irregolarità della frequenza cardiaca.

Dal punto di vista elettrocardiografico la fibrillazione atriale si caratterizza per assenza di onde P, espressione della mancanza di attività elettrica atriale organizzata e coordinata, con presenza di onde fibrillatorie (onde f), oscillazioni basali variabili per ampiezza, forma e ritmo con una frequenza compresa tra 300 e 600 cicli al minuto (nella derivazione V1 le onde f a volte possono apparire uniformi e simulare onde di flutter, che si distinguono dalle onde f perché appaiono costanti in ritmo e morfologia con una frequenza compresa tra 250 e 350 cicli al minuto).

Spesso le onde f non sono agevolmente rilevabili all'elettrocardiogramma: in questo caso la diagnosi di Fibrillazione atriale si basa sull'irregolarità del ritmo ventricolare, espresso dalla variabilità degli intervalli R-R elettrocardiografici.

In alcuni casi, nel contesto della fibrillazione atriale, il ritmo può apparire regolare quando la frequenza cardiaca è molto elevata (sopra i 170 battiti al minuto) per l'accorciamento generale degli intervalli R-R, oppure nel caso di elettrostimolazione ventricolare o di blocco atrioventricolare di terzo grado con ritmo di scappamento regolare.

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca questa è generalmente compresa tra 100 e 160 battiti al minuto in assenza di trattamenti farmacologici specifici. Frequenze molto elevate (>250 bpm) possono essere riscontrate in pazienti con *sindrome di Wolff-Parkinson-White* dove la conduzione atrioventricolare avviene attraverso una via accessoria<sup>2</sup>.

La rilevanza clinica della fibrillazione atriale dipende principalmente dalle sue complicanze: in particolare aumenta di 4-5 volte il rischio di ictus e il 20-30% degli

ictus può essere attribuito alla fibrillazione atriale, inoltre si associa ad un aumento della mortalità (OR 1.5 nei maschi e OR 1.9 nelle femmine) e ad un maggior rischio di scompenso cardiaco (circa il 40% dei soggetti con FA svilupperà scompenso cardiaco e viceversa) <sup>4</sup>.

## **I.2 EPIDEMIOLOGIA**

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta più comune a livello mondiale e l'aritmia che è più frequentemente causa di ospedalizzazione <sup>5</sup>. Con l'incremento dell'aspettativa media di vita e della sopravvivenza in presenza di condizioni patologiche croniche la fibrillazione atriale ha raggiunto al giorno d'oggi la dimensione di una malattia cardiovascolare epidemica: l'incidenza e la prevalenza sono aumentate globalmente in modo importante: in particolare secondo i dati del *Framingham Heart Study* la prevalenza è aumentata di 3 volte negli ultimi 50 anni e il *Global Burden of Disease project* stimava una prevalenza mondiale attorno ai 46,3 milioni di individui nel 2016 <sup>6</sup>.

Sulla base di questa tendenza, a causa dell'incremento della sopravvivenza e per lo svolgimento di indagini diagnostiche più accurate e approfondite, le previsioni indicherebbero un aumento della prevalenza in Europa da 8,8 milioni di casi registrati nel 2010 a 17,9 milioni nel 2060 <sup>8</sup>, mentre per quanto riguarda gli Stati Uniti si passerebbe dai 5,2 milioni del 2010 a 12,1 milioni nel 2030 <sup>7</sup>.

L'importante diffusione di questa patologia comporta necessariamente un pesante carico economico sul sistema sanitario: la grande maggioranza dei costi diretti associati alla fibrillazione atriale e alle sue complicanze dipende dall'ospedalizzazione e si stima che circa il 2,5% della spesa sanitaria annuale italiana sia legata alla FA <sup>10</sup>. L'Euro Heart survey (2008) ha valutato il costo annuo medio di un individuo ricoverato per FA in cinque nazioni europee (Italia, Grecia, Belgio, Polonia, Spagna) identificando un costo medio annuo per individuo di circa 2mila euro ed un costo combinato totale per le cinque nazioni di 6,2 miliardi di euro <sup>9</sup>.

### **I.3 FATTORI DI RISCHIO**

La fibrillazione atriale può essere correlata a cause transitorie e reversibili (come tireotossicosi, pericardite acuta, cardiocirurgia recente, patologia polmonare acuta) ed in questi casi generalmente scompare con il trattamento della condizione precipitante sottostante; tuttavia, nella maggior parte dei casi, la fibrillazione atriale rappresenta la conseguenza fisiopatologica di numerose condizioni che contribuiscono, singolarmente o in combinazione, all'innescamento dell'aritmia tramite diversi meccanismi; tali fattori di rischio possono essere distinti in modificabili (patologie acquisite come ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, valvulopatie...) e non modificabili (età, sesso, etnia, genetica)<sup>3</sup>.

#### **I.3.1 Fattori di rischio non modificabili**

Per quanto riguarda i fattori di rischio non modificabili, la prevalenza della fibrillazione atriale aumenta con l'età: circa il 75% dei pazienti ha più di 65 anni di età e circa il 45% ha più di 75 anni. In adulti sopra i 55 anni il rischio di sviluppare FA nel corso della vita è del 24% negli uomini e del 22% nelle donne<sup>11</sup>.

Riguardo al genere, nonostante statisticamente sia maggiormente colpito il sesso maschile, ciò sembra dipendere dall'influenza di altri fattori di rischio, indipendenti dal sesso, che contribuiscono maggiormente all'insorgenza di FA e che sono più frequenti tra gli uomini<sup>11</sup>. Per quanto riguarda l'etnia il rischio di sviluppare questa patologia sembra più alto nelle popolazioni caucasiche rispetto ad asiatici, ispanici o afroamericani<sup>11</sup>.

Dal punto di vista della predisposizione genetica, più del 5% di tutti i pazienti con FA e circa il 20% dei pazienti con FA da causa ignota hanno storia familiare positiva per questa patologia: figli di genitori con FA (specialmente ad insorgenza precoce) hanno un rischio di sviluppare FA di 2-3 volte maggiore<sup>11</sup>.

Diverse mutazioni e polimorfismi sono stati associati allo sviluppo di fibrillazione atriale, in particolare mutazioni con guadagno di funzione di canali del potassio (che comportano un accorciamento del periodo refrattario atriale) oppure polimorfismi di geni codificanti per subunità di canali ionici, geni implicati nell'attivazione del sistema

renina-angiotensina, geni della sarcolipina, della connessina-40, dell'ossido nitrico sintasi e dell'interleuchina 10. La patogenesi di questi tipi di FA passa attraverso alterazioni dei flussi di sodio, potassio e calcio, flogosi, fibrosi e alterazioni della conduzione elettrica <sup>12</sup>.

### **I.3.2 Fattori di rischio modificabili**

Per quanto riguarda i fattori di rischio modificabili sono determinanti le comorbidità: le patologie più frequenti che concorrono allo sviluppo di FA sono l'ipertensione arteriosa, la valvulopatia aortica o mitralica, la coronaropatia, lo scompenso cardiaco, il diabete mellito, la malattia renale cronica e la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS).

L'ipertensione arteriosa isolata aumenta il rischio di FA di 2 volte, dal punto di vista fisiopatologico si associa ad iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, eccesso di ritenzione idrosalina, aumento delle resistenze vascolari periferiche, aumento della pressione telesistolica ventricolare con ipertrofia ventricolare, disfunzione diastolica, stretching e dilatazione atriale con rimodellamento strutturale <sup>13 14</sup>.

Un ampio spettro di lesioni valvolari può portare allo sviluppo di FA, il fattore di rischio indipendente è la dilatazione atriale sinistra che può probabilmente risultare da una insufficienza mitralica (61%), allo stesso tempo anche una stenosi (32%) o una insufficienza valvolare aortica (24%) possono ripercuotersi sull'atrio rispettivamente attraverso un sovraccarico di pressione e di volume al ventricolo <sup>15</sup>.

La patologia coronarica è presente in più del 20% di pazienti con FA e tra il 6% e il 22% dei pazienti con sindrome coronarica hanno episodi di FA determinando un aumento della morbilità e mortalità in questi pazienti. Sembra inoltre che pazienti con FA abbiano un rischio del 47% maggiore di sindrome coronarica rispetto a pazienti senza FA <sup>16 17 18</sup>.

Lo scompenso cardiaco e la FA sono fattori di rischio indipendenti vicendevoli: lo scompenso si associa ad un rischio di 6 volte maggiore di sviluppare FA e quest'ultima si associa ad un rischio di 3 volte maggiore di sviluppare scompenso cardiaco. I meccanismi di genesi della FA nello scompenso risiedono nella disfunzione sistolica



ventricolare, che si ripercuote sull'atrio determinandone stretching, fibrosi e dilatazione <sup>19 20</sup>.

Obesità e OSAS sono importanti fattori di rischio per FA, sembrerebbe che per ogni aumento di BMI di 5kg/m<sup>2</sup> il rischio di insorgenza di FA aumenti tra il 6% e il 29% <sup>21</sup>, inoltre l'obesità stessa si associa a sindrome metabolica, aumento del rischio cardiovascolare, stato proinfiammatorio sistemico <sup>22</sup>, disfunzione autonoma <sup>23</sup>, dilatazione atriale <sup>24</sup> e la severità stessa della FA sembra correlare con l'entità dei depositi adiposi pericardici <sup>25</sup>. Per quanto riguarda l'OSAS è stata evidenziata una associazione indipendente con la fibrillazione atriale: almeno il 32% dei pazienti con FA presenta OSAS e il rischio di FA cresce linearmente con la severità dell'OSA <sup>26 27</sup>.

Il diabete sembra anch'esso aumentare il rischio di sviluppare FA, nel Framingham Heart Study il diabete si associava un rischio di FA del 40% negli uomini e del 60% nelle donne dopo 38 anni di follow-up: questo presumibilmente a causa sia della cardiomiopatia che della neuropatia autonoma determinati dal diabete <sup>28 29</sup>.

Per quanto riguarda l'ipertiroidismo è stato osservato che la prevalenza di FA in pazienti con ipertiroidismo franco è del 15% ed il rischio di sviluppare FA è di circa 6 volte quello della popolazione eutiroidea, inoltre anche l'ipertiroidismo subclinico si associa ad un rischio aumentato di 3 volte ed è più alto negli uomini e nella popolazione anziana <sup>30</sup>.

Anche la malattia renale cronica (CKD) può rappresentare un fattore di rischio per FA, in particolare è stato osservato che la prevalenza di quest'ultima è di 2-3 volte maggiore nei pazienti con CKD rispetto alla popolazione generale; la prevalenza di FA aumenta inoltre in modo lineare col peggioramento della funzionalità renale <sup>31</sup>.

L'abitudine al fumo e il consumo eccessivo di alcol infine correlano con lo sviluppo di FA, in particolare il fumo si associa ad un aumento di 2 volte del rischio di FA rispetto alla popolazione non fumatrice e questo si riduce negli ex-fumatori <sup>32</sup>; per quanto riguarda invece il consumo di alcol, la FA è la più comune aritmia alcol-correlata e in particolare la quantità totale assunta, il tipo di bevanda e il pattern di bevuta impattano il rischio. Tra i pazienti con storia di FA è stato osservato inoltre che il consumo di alcol si associa con un maggiore rischio di progressione e ricorrenza post-ablativa <sup>33 34</sup>.

## I.4 CLASSIFICAZIONE

Dal punto di vista diagnostico si distingue una FA clinica da una subclinica. Il termine di FA clinica identifica una condizione di fibrillazione atriale sintomatica o asintomatica documentata tramite elettrocardiogramma della durata di almeno 30 secondi o tramite ECG completo a 12 derivazioni <sup>35 36</sup>. Per quanto riguarda la FA subclinica questa viene definita come una condizione in cui il paziente non presenta sintomi attribuibili a fibrillazione atriale e in cui non è stata diagnosticata FA tramite un precedente elettrocardiogramma <sup>1</sup>.

Tradizionalmente si distinguono 5 categorie di fibrillazione atriale in base alla presentazione, alla durata e alla risoluzione spontanea degli episodi di FA <sup>1</sup>:

1. *FA di nuova insorgenza*: fibrillazione atriale non precedentemente diagnosticata, indipendentemente dalla sua durata o dalla presenza o severità di sintomatologia correlata;
2. *FA parossistica*: fibrillazione atriale che termina spontaneamente o dopo intervento terapeutico entro 7 giorni dall'insorgenza;
3. *FA persistente*: fibrillazione atriale che è sostenuta in modo continuativo oltre i 7 giorni, inclusi episodi terminati tramite cardioversione farmacologica o elettrica dopo 7 giorni dall'insorgenza;
4. *FA long-standing persistent*: fibrillazione atriale che persiste da oltre 12 mesi quando viene deciso di intraprendere una terapia di controllo del ritmo;
5. *FA permanente*: fibrillazione atriale che è accettata dal paziente e dal medico e verso cui non vengono intrapresi nuovi tentativi di ripristinare o mantenere un ritmo sinusale.

La forma *permanente* rappresenta un atteggiamento terapeutico del paziente e del medico che lo segue più che una categoria fisiopatologica di FA, questo termine non può essere usato quando viene presa in considerazione una terapia di controllo del ritmo farmacologica o ablativa <sup>1</sup>.

Dal punto di vista terminologico è il pattern predominante della FA a determinarne la categoria (alcuni pazienti con una forma parossistica occasionalmente possono avere episodi di FA persistente o viceversa). Circa il 25% delle forme di FA parossistica possono essere definite *vagotoniche*, derivano infatti da un ipertono vagale e si

manifestano tipicamente la sera o durante il sonno; circa il 10% invece possono essere definite *adrenergiche*, derivano da un ipertono adrenergico e si manifestano tipicamente durante l'esercizio fisico intenso; in ogni caso la maggior parte dei pazienti con FA parossistica è affetta da forme miste o casuali e imprevedibili <sup>1</sup>.

## **I.5 FISIOPATOLOGIA**

I meccanismi responsabili della fibrillazione atriale sono complessi e non del tutto compresi, in generale si possono individuare fattori che influenzano principalmente l'*innesco* dell'aritmia, il *mantenimento* e la *progressione* verso forme sempre più continuativamente sostenute <sup>37</sup>. I meccanismi di innesco e di mantenimento sono diversi tra loro: è riconosciuto che rapide scariche a partire da foci a livello delle arterie polmonari sono il meccanismo chiave di innesco della FA parossistica, al contrario i meccanismi che sottendono alla FA persistente sono molto più complessi e includono modifiche del substrato atriale, rimodellamento e fibrosi <sup>2</sup>.

### **I.5.1 Innesco**

L'ipotesi prevalente sulla genesi della fibrillazione atriale si basa sulla presenza di attività elettrica ectopica a scarica rapida, la quale genera onde di rientro grazie ad un substrato atriale vulnerabile <sup>11</sup>. L'attività elettrica ectopica consiste in *early afterdepolarizations*, favorite da una ritardata ripolarizzazione, e *delayed afterdepolarizations*, dipendenti da anomalie della gestione del calcio <sup>37</sup> (una perdita di calcio dal reticolo sarcoplasmatico attiva una corrente entrante di sodio determinando depolarizzazione del miocita <sup>11</sup>) mentre il rientro può verificarsi attorno ad un ostacolo anatomico, quando ogni punto della via di conduzione ha sufficiente tempo per ritornare eccitabile prima dell'impulso successivo, oppure può essere funzionale quando impulsi prematuri sono condotti in modo unidirezionale attorno ad una zona inizialmente refrattaria, i modelli che esprimono questa modalità sono due: *leading circle* e *spiral wave* <sup>37</sup>.

Per primi Haïsseguerre et al. <sup>38</sup> hanno identificato l'origine delle scariche ectopiche focali in corrispondenza di fasci di miociti localizzati a livello degli osti delle vene

polmonari in pazienti con FA parossistica: l'eliminazione di questi foci ectopici tramite isolamento delle vene polmonari (PVI) con ablazione a radiofrequenza ha permesso infatti di trattare la fibrillazione atriale in questo tipo di pazienti. Fattori sia strutturali che funzionali dei cardiomiociti presenti a livello degli osti delle vene polmonari contribuiscono al loro potenziale aritmogeno: in primo luogo la minore durata del periodo refrattario in questa sede, inoltre anche l'architettura stessa del tessuto contribuisce, con fibre con improvvisi cambi di direzione, a facilitare lo sviluppo di attività elettrica ectopica <sup>37</sup>.

Sono inoltre stati descritti trigger non relativi alle vene polmonari, in particolare foci a carico della vena cava superiore, della muscolatura del seno coronarico, l'auricola atriale sinistra, di fasci muscolari lungo il legamento di marshall, della cresta terminale e della parete libera posteriore dell'atrio sinistro. Questi tipi di trigger sono più comuni in sottotipi avanzati di FA ed in pazienti che hanno già subito un intervento di ablazione transcatetere <sup>39</sup>.

Allo stesso modo è stato verificato che anche i plessi gangliari del sistema nervoso autonomo posti sulla superficie epicardica possono avere un ruolo nell'innescare e mantenimento della FA, dal momento che, quando stimolati, sono in grado di indurre attività elettrica a livello delle vene polmonari e dell'atrio sinistro, in particolare l'accorciamento del periodo refrattario per la stimolazione parasimpatica e la riduzione della durata del potenziale d'azione o l'aumento delle correnti di Ca<sup>2+</sup> inward per quella ortosimpatica. A conferma del contributo della componente autonoma nella genesi e nel mantenimento della FA vi è il dato di riduzione dell'entità delle alterazioni aritmiche, in seguito a procedure ablativistiche eseguite a livello gangliare <sup>40</sup>.

### **I.5.2 Mantenimento**

Anche se un trigger è necessario per l'innescare della FA, un substrato atriale vulnerabile, funzionale o strutturale, è altrettanto importante per il suo mantenimento.

Anomalie strutturali, architetturali ed elettrofisiologiche dell'atrio promuovono il perpetuarsi della FA stabilizzando il meccanismo di rientro: lo specifico meccanismo di questo fenomeno di rientro è argomento ancora discusso, tuttavia sono due le ipotesi dominanti, quella dei *rotori* e quella delle *piccole onde multiple rientranti* <sup>11</sup>. Per

quanto riguarda quest'ultima ipotesi, un trigger creerebbe una iniziale onda di depolarizzazione particolarmente instabile che per questo motivo si rompe a formare molteplici piccole onde che si propagano in maniera disordinata collidendo tra loro creando nuove onde che rieccitano continuamente le zone di atrio che hanno superato la refrattarietà <sup>41 42</sup>. L'ipotesi dei rotori suggerisce invece che esistano un piccolo numero di fonti localizzate di impulsi elettrici ad alta frequenza in forma di rotori, i quali sono una forma di rientro funzionale dal momento che il potenziale d'azione ruota attorno ad un core centrale eccitabile ma non eccitato, in questi casi il rotore stesso può muoversi nello spazio traslando visto che non c'è una zona formalmente non eccitabile; al contrario in un rientro anatomico il core è non eccitabile, in questo caso il rotore può essere dunque anche innescato a partire una scarica focale (inclusa un'onda dal nodo del seno) a causa di una rottura nel fronte d'onda che innesca il rientro <sup>43</sup>.

Il mantenimento della fibrillazione atriale riflette un rimodellamento atriale, il quale costituisce il substrato vulnerabile all'aritmia: questo rimodellamento può essere strutturale ma anche elettrico. Quest'ultimo include modifiche del flusso ionico tra cui una downregulation delle correnti del calcio (ICaL) <sup>45</sup> che comporta una riduzione del periodo refrattario; un aumento delle correnti uscenti di potassio (IK1) <sup>37</sup> che determina una ripolarizzazione accelerata e iperpolarizzazione delle cellule atriali; una riduzione nell'espressione di Kir3.1 e Kir3.4, che regolano la concentrazione intracellulare di Na<sup>+</sup> il quale regola la corrente del potassio attivata dall'acetilcolina (IKAch) <sup>46</sup>, con una sua riduzione a livello dell'atrio destro; e infine anomalie di conduzione dovute ad un'alterata espressione e localizzazione delle connessine che legano i miociti atriali <sup>44</sup>. Il rimodellamento elettrico determina una disfunzione della funzione contrattile atriale da cui deriva un ulteriore *rimodellamento contrattile*, questo inizia precocemente rispetto all'esordio dell'FA e può essere potenzialmente causa di trombosi e dilatazione atriale <sup>48 49</sup>.

Per quanto riguarda invece il rimodellamento strutturale gli aspetti di maggiore importanza sono lo stretching e la dilatazione atriale, la fibrosi tissutale atriale, l'ipertrofia e l'apoptosi miocitaria <sup>47</sup>. La fibrosi appare come un aspetto di importanza determinante nella genesi e nel mantenimento della FA, causando una eterogeneità della conduzione degli impulsi elettrici e predisponendo a fenomeni di rientro. La

fibrosi atriale risulta da una attivazione dei fibroblasti che era classicamente attribuita all'età ma sembra sempre più invece una espressione della tachicardiomiopatia determinata dalla FA stessa, da cui la nozione che *FA genera FA*, cioè che, una volta innescata, è la fibrillazione atriale stessa ad alimentare il processo di fibrosi e rimodellamento atriale che a sua volta alimenta la FA <sup>50</sup>.

### **I.5.3 Progressione**

La progressione della fibrillazione da forme parossistiche a forme persistenti è promossa da meccanismi correlati all'invecchiamento, dalle concomitanti patologie cardiovascolari e anche dal rimodellamento determinato dalla FA stessa. Sono quindi determinanti le modificazioni della durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario, l'alterazione nell'espressione delle connessine, la riduzione della corrente al sodio, la fibrosi e le alterazioni della gestione del calcio. Importante è anche il ruolo dello scompenso cardiaco, di cui la FA è un importante fattore aggravante, ma che allo stesso tempo determina alterazioni atriali che alimentano l'FA stessa fino alla progressione <sup>37</sup>. Tuttavia, nonostante sussista questa tendenza alla progressione verso forme maggiormente sostenute e durature, non è una condizione che si verifica in tutti casi, infatti, alcune forme restano parossistiche anche per decenni. Questa eterogeneità fenotipica rimane ancora in gran parte inspiegata <sup>37</sup>.

## **I.6 CLINICA**

Lo spettro sintomatologico della fibrillazione atriale varia dalla completa assenza di sintomi (25-40%) a condizioni severe con sintomatologia invalidante (15-30%). I sintomi più comuni sono le palpitazioni, l'affaticamento precoce, la dispnea, l'intolleranza allo sforzo fisico e manifestazioni lipotimiche e sincopali <sup>51 52</sup>; può essere presente un incremento della diuresi derivante dall'azione dei peptidi natriuretici secreti a livello cardiaco. Anche se pazienti con FA parossistica riportano più spesso sintomi, molti pazienti con FA parossistica sintomatica hanno effettivamente anche episodi di FA asintomatica e allo stesso tempo alcuni pazienti con FA persistente hanno sintomi in maniera intermittente, rendendo difficile verificare con accuratezza

la frequenza e la durata della fibrillazione solo su base sintomatologica. È importante distinguere una sintomatologia correlabile direttamente ad FA rispetto ad una sintomatologia derivante più propriamente da un quadro cardiovascolare patologico sottostante e primario rispetto alla FA <sup>53</sup>, d'altra parte tuttavia è importante anche riconoscere una sintomatologia potenzialmente riferibile ad FA senza attribuirle erroneamente ad età avanzata o comorbidità.

La sincope è un sintomo non comune della FA e può essere causata da una lunga pausa sinusale in concomitanza dell'arresto della fibrillazione nei pazienti con *sick sinus syndrome*. La sincope si può anche manifestare durante una FA ad alta risposta ventricolare, indotta direttamente dalla tachicardia oppure dal severo crollo della pressione arteriosa a causa della riduzione della gittata cardiaca<sup>2</sup>.

La caratteristica fondamentale dell'esame obiettivo della fibrillazione atriale è l'irregolarità del polso. L'irregolarità degli intervalli tra le sistoli determina una variabilità nella gittata cardiaca e nell'intensità delle onde di polso: ciò si traduce in polsi periferici spesso non palpabili, con discrepanza tra polso centrale e periferico. Altre manifestazioni obiettive sono le pulsazioni irregolari della vena giugulare e l'intensità variabile del primo tono cardiaco<sup>2</sup>.

Pazienti asintomatici o minimamente sintomatici non hanno motivo di cercare attenzione medica e possono quindi presentarsi all'esordio con una sintomatologia che non deriva dalla fibrillazione atriale in sé ma più specificatamente dalle sue complicanze, in particolare ictus e scompenso cardiaco congestizio. Oltre al tromboembolismo cerebrale è possibile anche se meno probabile anche un tromboembolismo sistemico che interessa per il 60% gli arti inferiori, per il 30% l'asse mesenterico e per l'11% gli arti superiori<sup>54</sup>. L'incidenza di scompenso cardiaco è due volte più alta in individui con FA rispetto alla popolazione generale<sup>1</sup> e in particolare si manifesta più frequentemente in pazienti con FA persistente rispetto alla parossistica (44% rispetto a 33%)<sup>55</sup> ed è più spesso uno scompenso a frazione di eiezione conservata.

In linea generale una FA di nuova insorgenza determina una riduzione complessiva della qualità di vita e un aumento del tasso di ospedalizzazione, inoltre si associa a comorbidità cardiovascolari che vanno ad aggiungersi al quadro come scompenso cardiaco, ipertensione, aumento del BMI e coronaropatia<sup>56 57 58</sup>.

## I.7 DIAGNOSI

La fibrillazione atriale viene frequentemente riscontrata in pazienti con molteplici fattori di rischio e comorbidità cardiovascolari e dal momento che può essere un marker di condizioni ancora non diagnosticate ogni paziente con FA beneficia da una valutazione cardiovascolare completa.

Il percorso diagnostico dovrebbe sempre comprendere una accurata anamnesi rispetto a condizioni concomitanti, la valutazione del pattern di FA, la valutazione del rischio di stroke e di tromboembolismo sistemico, la valutazione della funzionalità ventricolare cardiaca e della sintomatologia correlata alla fibrillazione.

L'esecuzione di ECG a 12 derivazioni è raccomandata per confermare la diagnosi di FA, verificare il grado di risposta ventricolare e controllare la presenza di difetti di conduzione, ischemia o altri segni di patologia strutturale cardiaca.

È importante proseguire poi con esami di laboratorio mirati a valutare la parte corpuscolata del sangue, gli elettroliti sierici, la funzionalità tiroidea e renale.

Il percorso diagnostico va poi completato con l'ecocardiografia transtoracica con lo scopo di valutare la dimensione e funzionalità dell'atrio e del ventricolo sinistro, eventuali patologie valvolari, la funzione sistolica e le dimensioni del cuore destro.

In pazienti selezionati è possibile proseguire il percorso diagnostico con ulteriori indagini, in particolare: il monitoraggio elettrocardiografico continuo con holter per verificare il ritmo; l'ecocardiografia transesofagea alla ricerca di valvulopatia o trombosi atriali; il dosaggio di marker di flogosi e danno cardiaco come la proteina C reattiva, la troponina T ad alta sensibilità (cTnT-hs) e l'NT-proBNP; la TC coronarica nel sospetto di una patologia di questo distretto; la TC o RM encefalo nel sospetto di stroke; la cardioRM per valutare ad esempio il grado di fibrosi atriale e aiutare nel processo decisionale terapeutico <sup>1</sup>.

Questi approcci avanzati di imaging hanno portato ad una comprensione migliore del substrato atriale generante la fibrillazione e del significato clinico del rimodellamento atriale FA-indotto <sup>64 65</sup>, studi hanno mostrato come pazienti con stroke di causa non determinata hanno un maggiore enhancement tardivo al gadolinio rispetto a pazienti con uno stroke con causa identificata non FA-correlata, il che suggerisce un possibile ruolo eziologico della cardiomiopatia atriale sottostante <sup>58</sup>.



Allo stesso modo il trial multicentrico DEECAAF (*Delayed-Enhancement MRI (DE-MRI) Determinant of Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation*) ha dimostrato che l'enhancement tardivo atriale al gadolinio correlava indipendentemente con la probabilità di recidiva post-ablazione, con significato quindi anche prognostico-terapeutico <sup>60</sup>.

Dal momento che la fibrillazione atriale determina un'ampia varietà di manifestazioni che possono andare dall'assenza di sintomi alla presenza di sintomi invalidanti e visto che la decisione terapeutica di controllo del ritmo dipende spesso dalla severità dei sintomi è importante classificare la sintomatologia per il singolo paziente attraverso la *EHRA symptom scale* <sup>61</sup> e chiarire anche l'attribuzione di sintomi aspecifici alla FA in quanto potrebbero essere determinati da patologie concomitanti e non ancora diagnosticate <sup>62</sup>.

Per quanto riguarda la scala sintomatologica EHRA vengono valutati 6 sintomi (palpitazioni, stanchezza, vertigini, dispnea, dolore toracico e ansietà) e, sulla base di come questi condizionano le attività quotidiane del paziente, si distinguono 5 categorie che variano dalla FA che non causa alcun sintomo alla FA che causa interruzione delle attività quotidiane <sup>61</sup>.

In pazienti selezionati si raccomanda un monitoraggio ECG a lungo termine per valutare l'adeguatezza del controllo del ritmo o la correlazione tra sintomatologia ed episodi di fibrillazione, in quanto a volte l'associazione tra FA e sintomi è solo retrospettiva, dopo un efficace ripristino del ritmo sinusale.

Il miglioramento funzionale e sintomatologico dipende in gran parte dal ripristino del ritmo sinusale, tuttavia la qualità della vita potrebbe migliorare anche nonostante la ricorrenza di fibrillazione atriale, quando il burden non è elevato (<2 ore al giorno) <sup>63</sup>, grazie ad un'ottimizzazione del rischio cardiovascolare e delle comorbidità <sup>53</sup>.

## **I.8 TERAPIA**

Nella gestione della fibrillazione atriale assume un ruolo centrale il paziente, le opzioni di trattamento vanno esposte e discusse e il piano di cura va concordato insieme con gli operatori sanitari riuniti nella figura del team multidisciplinare per fornire al paziente una gestione individualizzata della sua condizione; vanno chiariti

gli obiettivi terapeutici e i possibili cambiamenti nel percorso di cura al presentarsi di una progressione di malattia, di nuovi fattori di rischio o sintomi. Insieme alla corretta scelta terapeutica sono altrettanto importanti anche una corretta educazione del paziente sulla sua condizione e sulla terapia, una adeguata preparazione del personale sanitario e una appropriata gestione degli aspetti che possono influenzare l'aderenza alla terapia. È cruciale assicurarsi che il paziente sia informato sul trattamento e sulle potenziali conseguenze di una mancata aderenza, oltre che chiarire le aspettative del paziente e gli obiettivi del trattamento. È stato osservato come una informazione adeguata e un saldo accordo terapeutico medico-paziente contribuiscano a ridurre il burden della patologia, influenzando positivamente l'aderenza, la qualità di vita e di conseguenza gli outcomes <sup>66 67</sup>.

L'approccio terapeutico alla fibrillazione atriale segue il modello di cura ABC (*Atrial fibrillation Better Care pathway*) il quale integra la terapia anticoagulante di prevenzione dello stroke (A), ottimizza la gestione dei sintomi (B) e la gestione delle comorbidità (C) <sup>68</sup>. L'implementazione del modello ABC si associa, rispetto alla terapia tradizionale, ad una minore mortalità complessiva (legata a stroke, emorragia maggiore, morte cardiovascolare e relativa all'ospedalizzazione) <sup>69</sup>, minor numero di eventi cardiovascolari <sup>70</sup> e minori costi per il sistema sanitario <sup>71</sup>. Nello studio prospettico randomizzato *mAFA-II* l'outcome composito di riduzione della mortalità per stroke, emorragia e morte cardiovascolare è stato significativamente migliore adottando l'approccio ABC rispetto alle cure tradizionali (*hazard ratio* 0,39) <sup>72</sup>.

### **I.8.1 A – Anticoagulation / Avoid stroke**

Complessivamente la FA aumenta il rischio di stroke di cinque volte rispetto a quello della popolazione generale, in particolare le forme di FA non parossistica.

Questo rischio non è omogeneo ma dipende dalla presenza o meno di specifici fattori di rischio per ictus <sup>73</sup>, questi sono raccolti nello score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc che prende in considerazione:

1. scompenso cardiaco congestizio;
2. ipertensione arteriosa;
3. età (65-74 anni=1 punto, >75 anni=2 punti);

4. diabete mellito;
5. pregresso stroke o TIA;
6. vasculopatia aterosclerotica;
7. sesso femminile (modificatore di rischio più che fattore di rischio) <sup>74</sup>.

Molti altri fattori di rischio per stroke (insufficienza renale, OSA, dilatazione atriale sinistra...) sono strettamente correlati a quelli presenti nello score ed è stato evidenziato come la loro considerazione non migliori il valore predittivo dello score <sup>75</sup> <sup>76</sup> <sup>77</sup>. Come ogni score clinico basato su fattori di rischio anche il CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc è maggiormente affidabile nel predire il rischio di eventi tromboembolici in pazienti con basso rischio (punteggio 0 nei maschi e 1 nelle femmine), in questi pazienti il rischio di stroke e mortalità è <1% all'anno e non necessitano di terapia anticoagulante. L'indicazione alla terapia anticoagulante si configura con score ≥1 nell'uomo e ≥2 nella donna.

L'aggiunta della valutazione di vari biomarkers (come troponine, peptidi natriuretici, GDF-15 e fattore di Von-Willebrand) ha mostrato un miglioramento della stratificazione del rischio di stroke di pazienti in terapia anticoagulante <sup>78</sup>, tuttavia molti di questi marcatori sono predittivi sia per stroke che per sanguinamento e riflettono spesso una condizione generale di patologia cardiovascolare.

Score clinici più complessi come il GARFIELD-AF (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD–Atrial Fibrillation*) <sup>79</sup> e ATRIA (*Anticoagulation and Risk Factors in Atrial fibrillation*) <sup>80</sup>, il quale comprende anche i biomarkers, migliorano la predittività per stroke in maniera modesta ma statisticamente significativa. I fattori di rischio, infine, sono per natura dinamici e studi recenti hanno dimostrato che pazienti con un cambiamento del loro profilo di rischio avevano una probabilità maggiore di stroke <sup>81</sup>: è quindi di fondamentale importanza rivalutare periodicamente il paziente nel corso del tempo.

Nel contesto di una terapia anticoagulante è necessario valutare anche il rischio di sanguinamento. Fattori di rischio di sanguinamento modificabili e non modificabili sono stati usati per formulare vari score di rischio; tuttavia, nella review sistematica commissionata dal PCORI (*Patient-Centered Outcomes Research Institute*) <sup>73</sup> lo score con maggiori evidenze a sostegno è l'HAS-BLED score, dato consistente anche con altre review sistematiche sul tema.

I fattori presi in considerazione in questo score sono:

1. ipertensione arteriosa non controllata;
2. disfunzione renale o epatica;
3. pregresso ictus;
4. storia di sanguinamento maggiore o predisposizione al sanguinamento;
5. INR labile (se il paziente assume dicumarolici);
6. età > 65 anni;
7. farmaci (FANS o antiaggreganti piastrinici);
8. eccesso di alcol settimanale.

Come il rischio tromboembolico, anche quello emorragico è dinamico ed è fondamentale rivalutare periodicamente il paziente dal momento che studi recenti hanno dimostrato che un cambiamento nel profilo di rischio emorragico comporta nei primi 3 mesi un aumento del rischio di sanguinamento di 3.5 volte maggiore <sup>83</sup>.

Per quanto riguarda la terapia anticoagulante le categorie di farmaci a disposizione sono in primo luogo i DOACs (*Direct Oral AntiCoagulants*), che agiscono inibendo i fattori della coagulazione Xa (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) o IIa (Dabigatran) in maniera diretta; in secondo luogo i dicumarolici (VKA – Vitamin K Antagonists) che inibiscono la produzione dei fattori della coagulazione in maniera indiretta, di cui il primario rappresentante è il Warfarin. In numerosi studi randomizzati controllati i DOACs hanno mostrato una non-inferiorità rispetto al Warfarin nella prevenzione del tromboembolismo <sup>84 85 86 87</sup> : nelle metanalisi di tali studi è stata poi mostrata, nei DOACs rispetto al Warfarin, una riduzione del 19% del rischio di tromboembolismo sistemico e stroke, una riduzione del 51% del rischio di stroke emorragico e una riduzione del rischio simile per quanto riguarda lo stroke ischemico, anche se i DOACs mostravano comunque una riduzione del rischio di mortalità complessiva del 10% rispetto al Warfarin. Per quanto riguarda il rischio emorragico si notava con i DOACs una riduzione significativa del 52% di eventi emorragici intracranici contrapposta tuttavia ad un incremento del 25% del rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto al Warfarin <sup>88</sup>. I DOACs sono farmaci più maneggevoli, con un profilo farmacocinetico migliore e non richiedono per questo i monitoraggi periodici dell'INR che sono invece fondamentali in chi assume Warfarin. D'altra parte però è necessario con i DOACs (ad eccezione del Dabigatran) un controllo della funzionalità renale <sup>89 90</sup>

in quanto, in caso di filtrato glomerulare ridotto, è necessaria una riduzione della dose somministrata o la sostituzione del farmaco <sup>91</sup>. Le poche controindicazioni assolute al trattamento anticoagulante orale includono:

1. sanguinamento attivo severo;
2. comorbidità (come severa trombocitopenia o severa anemia di causa non nota);
3. recente evento ad alto rischio di sanguinamento (come emorragia intracranica).

In questo tipo di pazienti vanno adottate alternative terapeutiche, tra cui l'esclusione dell'auricola atriale sinistra, in modo da evitare la formazione di trombi in questa sede, tramite dispositivo *Watchman* il quale si è dimostrato non-inferiore rispetto alla terapia con Warfarin <sup>92 93 94</sup>.

Riassumendo, la flow-chart terapeutica prevede di valutare il rischio di stroke in pazienti con FA (senza controindicazioni per TAO e senza valvole protesiche cardiache) in modo da identificare i pazienti a basso rischio che non necessitano di terapia anticoagulante (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0 negli uomini e =1 nelle donne); per quanto riguarda poi i pazienti con rischio di stroke più alto vanno prima di tutto corretti i fattori di rischio emorragico e va calcolato il rischio con lo score HAS-BLED, va poi iniziata la terapia anticoagulante con DOACs in prima linea, VKA in seconda linea dove ci siano controindicazioni ai DOACs <sup>1</sup>.

## **I.8.2 B – *Better symptom management***

### **I.8.2.1 Controllo della Frequenza**

Il controllo della frequenza è parte integrante della gestione della fibrillazione atriale ed è spesso sufficiente per migliorare la sintomatologia nonostante non ci siano ancora robuste evidenze sul miglior tipo di trattamento da adottare <sup>1</sup>; anche il target di frequenza ottimale da raggiungere nella FA rimane poco chiaro, in particolare lo studio controllato randomizzato RACE II non ha mostrato differenze in eventi clinici, classe NYHA o ospedalizzazione tra il gruppo con FC<80bpm a riposo e il gruppo con

FC<110 bpm a riposo <sup>95 96</sup>: per questo motivo un approccio meno restrittivo sui valori di frequenza cardiaca è in genere preferito come prima linea.

Il controllo della frequenza può essere ottenuto tramite farmaci come i beta-bloccanti, la digossina, il verapamil e diltiazem, o con terapia di combinazione. La scelta del tipo di farmaco dipende dai sintomi, dalle comorbidità e dai possibili effetti collaterali. La prima linea è rappresentata dai beta-bloccanti (metoprololo, bisoprololo, atenololo, nebivololo, carvediolo, ecc.) che hanno un effetto migliore nel controllo rapido della frequenza, seguiti dai calcio antagonisti non-diidropiridinici (verapamil, diltiazem) che forniscono un ragionevole controllo della frequenza e in aggiunta possono migliorare la sintomatologia FA-correlata rispetto ai beta-bloccanti <sup>97</sup>.

Altre opzioni farmacologiche comprendono la digossina e l'amiodarone: la digossina non ha effetto su pazienti con importante attivazione ortosimpatica e dovrebbe essere usata in combinazione a beta-bloccanti nel contesto dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta <sup>98</sup>; l'amiodarone invece può essere impiegato come terapia di ultima linea in pazienti in cui la frequenza cardiaca non è controllata da una terapia di combinazione e che non sono elegibili per terapia di controllo della frequenza non farmacologica, può essere inoltre impiegato per via endovenosa in pazienti critici con severa disfunzione sistolica sinistra <sup>99</sup>.

Quando l'approccio farmacologico fallisce l'opzione terapeutica non farmacologica consiste nell'ablazione del nodo atrioventricolare con impianto di pacemaker, la procedura è relativamente semplice, con una bassa percentuale di complicanze e di mortalità a lungo termine <sup>100</sup>.

### **I.8.2.2 Controllo del ritmo**

La terapia di controllo del ritmo mira a ripristinare e mantenere il ritmo sinusale e si serve di numerosi tipi di approccio tra cui cardioversione, farmaci antiaritmici, ablazione transcateretere, uniti a un adeguato controllo della frequenza, terapia anticoagulante e una terapia di prevenzione cardiovascolare globale.

Lo scopo primario del trattamento di controllo del ritmo è la riduzione dei sintomi correlati alla fibrillazione atriale e il miglioramento della qualità di vita. In caso di

incertezza è ragionevole tentare in prima linea un ripristino del ritmo sinusale per valutare la risposta alla terapia.

Anche se non ci sono ancora solide evidenze sul vantaggio in termini di outcomes, dal momento che la progressione della FA si associa a peggioramento della qualità di vita e ad una sempre minore risposta al trattamento, la terapia di controllo del ritmo andrebbe considerata in tutti quei pazienti con FA a rischio di progressione<sup>1</sup>. Inoltre è stato visto come il tasso di progressione della FA fosse più basso impiegando una terapia di controllo del ritmo rispetto al controllo di frequenza<sup>101</sup>. Il recente *EAST trial*<sup>102</sup> ha dimostrato come una precoce terapia di controllo del ritmo si associ ad un rischio minore di outcomes cardiovascolari avversi rispetto alla terapia standard in pazienti con fibrillazione atriale di recente insorgenza (<1 anno dal reclutamento) e comorbidità cardiovascolari.

Il ripristino del ritmo sinusale avviene tramite cardioversione, la quale può essere farmacologica o elettrica. La cardioversione farmacologica è una procedura elettiva indicata in pazienti emodinamicamente stabili che utilizza farmaci antiaritmici. La scelta del farmaco si basa sul tipo e la severità della patologia cardiaca associata:

1. la Flecainide<sup>103</sup> e altri antiaritmici di classe Ic sono indicati in pazienti senza ipertrofia ventricolare sinistra significativa, disfunzione sistolica ventricolare sinistra o cardiopatia ischemica, con un ripristino del ritmo sinusale in 3-5h nel 50% dei pazienti;
2. l'Amiodarone<sup>104</sup> endovena invece è principalmente indicato in pazienti con scompenso cardiaco, ha un effetto limitato e tardivo ma riesce a rallentare la frequenza entro 12h;
3. il Vernakalant<sup>105</sup> endovena è il farmaco che garantisce la cardioversione più rapida, si può usare anche in pazienti con scompenso cardiaco lieve e cardiopatia ischemica ed è più efficace dell'amiodarone o della flecainide.

In ogni caso si può considerare nei pazienti con FA di recente insorgenza una osservazione di circa 24h in quanto il 76-83% dei casi mostra una risoluzione spontanea della FA entro 48h dal ricovero<sup>106</sup>.

Per quanto riguarda la cardioversione elettrica, questa si serve di un defibrillatore bifasico, per via della sua dimostrata superiorità rispetto al monofasico<sup>107</sup>, ed è l'opzione terapeutica di scelta in pazienti emodinamicamente instabili, per via

dell'immediato ripristino del ritmo sinusale. La cardioversione elettrica può essere eseguita con sicurezza in pazienti sedati (attraverso midazolam endovena, propofol o etomidato <sup>108</sup>) e monitorati (monitoraggio pressorio e saturimetria).

Il processo decisionale e operativo prevede, nei pazienti emodinamicamente stabili, di verificare la presenza di terapia anticoagulante orale in atto, se questa è già in corso allora si procede con la cardioversione immediata o dopo 24h nella previsione di una risoluzione spontanea, se invece non è ancora in atto alcuna TAO procedere il prima possibile con somministrazione di DOAC o VKA e in secondo luogo verificare la durata dell'attuale episodio di FA: in caso di episodio che è insorto da meno di 48h si può procedere alla cardioversione o aspettare le 48h per una eventuale risoluzione spontanea, in caso di episodio insorto da più di 48h si esegue cardioversione farmacologica o elettrica dopo 3 settimane dall'inizio della TAO oppure entro 3 settimane previa verifica dell'assenza di trombi in atrio o auricola sinistra. Una volta ottenuta la cardioversione la TAO va proseguita per 4 settimane in pazienti a basso rischio di stroke (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0 negli uomini e =1 nelle donne), va proseguita invece per più a lungo in pazienti a maggior rischio di stroke (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc≥1 negli uomini e ≥2 nelle donne) <sup>1</sup>.

La terapia antiaritmica a lungo termine ha lo scopo di ridurre la sintomatologia FA-correlata, tuttavia una terapia a lungo termine deve tenere in considerazione il bilanciamento tra i vantaggi che una terapia di questo tipo fornisce e gli effetti collaterali legati all'assunzione cronica di questi farmaci. Quelli impiegati nella terapia antiaritmica a lungo termine sono: amiodarone, flecainide, propafenone, dronedarone.

Inoltre è stato visto che l'efficacia di questo tipo di terapia nel mantenere il ritmo sinusale a lungo termine è modesta (2 volte migliore rispetto a nessuna terapia antiaritmica) e una terapia clinicamente efficace porterebbe ad una riduzione più che ad una eliminazione delle recidive di FA. Alternativa migliore alla terapia farmacologica a lungo termine resta l'ablazione transcateretere, procedura sicura e superiore in termini di rischio di recidive e di controllo dei sintomi.

Per quanto riguarda il follow-up della cardioversione gli obiettivi principali sono il riconoscimento precoce di una recidiva di FA, la valutazione della sintomatologia, la valutazione del bilancio tra miglioramento sintomatologico e effetti collaterali della terapia e ottimizzazione del rischio cardiovascolare.



### **I.8.3 C – Cardiovascular and Comorbidity optimization**

Complessivamente l'insieme delle comorbidità, dei fattori di rischio cardiovascolare e metabolico e uno stile di vita non salutare impattano in modo significativo sul rischio di sviluppo e progressione della FA nel corso della vita e sono quindi fattori che vanno identificati e controllati.

Una ottimizzazione dei fattori di rischio e una gestione adeguata delle comorbidità garantisce inoltre una riduzione del rischio di stroke e di recidive oltre che una riduzione della sintomatologia legata alla FA. Gli interventi sullo stile di vita riguardano in primo luogo la perdita di peso, l'uso di alcol e l'attività fisica; le comorbidità principali da trattare sono invece l'ipertensione arteriosa, lo scompenso cardiaco, la coronaropatia, il diabete mellito e l'OSAS <sup>1</sup>.

L'obesità aumenta non solo il rischio di sviluppare FA ma anche quello di stroke, tromboembolismo e morte <sup>109</sup>. Una perdita di peso importante si associa a una minore frequenza di recidive e ad una migliore sintomatologia nel paziente con FA. Inoltre un peso fisiologico contribuisce a ridurre il rischio cardiovascolare globale, migliorando la pressione arteriosa, riducendo il rischio di dislipidemia e patologia aterosclerotica, riducendo il rischio di diabete ed OSAS.

Di fondamentale importanza è inoltre limitare il consumo di alcol, che si associa ad un maggior rischio di FA e sanguinamento in pazienti in TAO <sup>110</sup>, e incoraggiare l'attività fisica aerobica di intensità moderata, che si associa ad una riduzione del rischio di recidiva, evitando un esercizio eccessivamente strenuo o di endurance <sup>111</sup>.

Anche il trattamento dell'ipertensione arteriosa assume una importanza primaria, questa si associa ad un rischio di 1,7 volte maggiore di sviluppare FA rispetto alla popolazione normotesa <sup>112</sup> e aumenta il rischio di stroke, scompenso cardiaco e sanguinamento.

Per quanto riguarda il diabete mellito questo si configura come fattore di rischio indipendente che determina un rischio di 2 volte maggiore di sviluppare FA, questo aumenta ulteriormente al complicarsi del diabete. Un controllo glicemico intensivo non ha mostrato tanto un'influenza sulla probabilità di sviluppo di FA a breve termine quanto su quella a lungo termine. Un controllo glicemico ottimale nei 12 mesi

precedenti all'ablazione transcateretere si associa ad una significativa riduzione nelle recidive di FA post-ablazione <sup>113</sup>.

Riguardo alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno, queste hanno un'alta prevalenza nei pazienti con FA e il trattamento di scelta consiste nella c-PAP notturna che ha mostrato un miglioramento del controllo del ritmo e una riduzione delle recidive di FA in questi pazienti <sup>114</sup>.

## II. ABLAZIONE TRANSCATETERE

### II.1 TECNICA

L'ablazione transcateretere rappresenta un metodo sicuro ed efficiente per eliminare in modo permanente ed affidabile diversi tipi di aritmia.

Nel contesto della fibrillazione atriale è di fondamentale importanza ricordare la pubblicazione di Haïssaguerre et al.<sup>38</sup> che nel 1998 ha dimostrato che gli episodi parossistici di FA generavano sistematicamente da trigger spontanei o extrasistoli atriali a livello dei fasci muscolari che circondavano gli osti delle vene polmonari; quindi, l'innescamento spontaneo di fenomeni di FA poteva essere prevenuto attraverso una ablazione focale a livello dell'origine del trigger.

La tecnica iniziale prevedeva quindi una identificazione e ablazione dello specifico focus trigger di FA nel contesto delle vene polmonari, tuttavia questo approccio era limitato dall'insorgenza di stenosi a carico delle vene polmonari ma soprattutto dal riconoscimento del fatto che nella maggior parte dei pazienti erano coinvolte più di una vena polmonare e le recidive erano frequenti anche dopo una ablazione "di successo".

Queste limitazioni dell'ablazione focale hanno portato allo sviluppo della tecnica di isolamento elettrico delle vene polmonari. Lo studio attraverso cateteri multipolari mappanti ha permesso di dimostrare che anche se la muscolatura compie una ampia parte del perimetro delle vene polmonari esistono specifici breakthrough dall'atrio sinistro che consentono una disconnessione delle vene polmonari attraverso l'ablazione a partire dai segmenti con segnale di attivazione più precoce<sup>115</sup>.

In seguito, studi comparativi hanno dimostrato che l'isolamento empirico delle quattro vene polmonari portava ad outcomes migliori rispetto all'isolamento di meno vene; inoltre per evitare la complicità della stenosi della vena è stato osservato come fosse possibile spostare l'ablazione dagli osti alla regione intorno agli osti (ad 1-2cm), circonferenzialmente intorno all'antro di ogni vena polmonare.

L'ablazione circonferenziale delle vene polmonari garantisce una libertà da FA ad 1 anno nel 60-80% dei pazienti con FA parossistica, nel 40-60% dei pazienti con FA persistente e nel 20-40% dei pazienti con FA persistente *longstanding*<sup>35</sup>. Il successo

più basso nei pazienti con FA persistente deriva dalla maggiore importanza in questo contesto dei trigger non relativi alle vene polmonari, in particolare.

Per questo motivo nell'FA persistente le tecniche di ablazione includono anche l'ablazione lineare per isolare la parete posteriore dell'atrio sinistro, l'ablazione di elettrogrammi frazionati complessi, l'ablazione di foci a carico della vena cava superiore, della muscolatura del seno coronarico, l'auricola atriale sinistra, di fasci muscolari lungo il legamento di marshall e della cresta terminale <sup>39</sup>.

Proprio nella FA persistente si sono dimostrati di fondamentale importanza l'ablazione della parete posteriore, in particolare con modalità *box lesion*, seguita poi da una omogeneizzazione completa della parete posteriore <sup>118</sup>. Nella FA persistente in particolare, la terapia con ablazione transcateretere si è dimostrata migliore rispetto alla terapia a lungo termine con farmaci antiaritmici, con un successo ad un anno del 70% contro un 40% <sup>116</sup>.

Valutando a 5 anni, poi, è stato mostrato un successo dell'80% in pazienti con multiple procedure ablative rispetto ad un 50% di successo in pazienti con singola procedura <sup>117</sup>. Il successo della procedura consiste in un equilibrio e bilanciamento tra stabilità del catetere, persistenza della lesione nel tempo e una profondità della lesione sicura per il paziente.

Per quanto riguarda le tecnologie per effettuare l'ablazione ci sono fondamentalmente due fonti di energia: la crioenergia e la radiofrequenza. L'ablazione a radiofrequenza si esegue in combinazione a sistemi di mappaggio anatomico tridimensionale in modo da creare una mappa tridimensionale della struttura anatomica dell'atrio, dei voltaggi per singola zona e dei punti dove è stata applicata la radiofrequenza. In questa tecnica un importante determinante della profondità e persistenza della lesione è la forza di contatto (*contact force* - CF), è importante anche la potenza emessa dal catetere ablatore e la durata di questo output.

Nel contesto dell'ablazione a radiofrequenza, per migliorare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza della procedura sono stati valutati aumenti della potenza di erogazione, da 30W fino a 70W con catetere tradizionali a forza di contatto, riducendo il tempo di radiofrequenza.

Un nuovo catetere a forza di contatto (*QDOT Micro™, Biosense Webster*) è stato sviluppato per permettere un controllo in tempo reale della temperatura e quindi per

consentire una erogazione modulata in funzione della temperatura. Questo nuovo catetere consente inoltre un'erogazione ad alta potenza ancora maggiore per una breve durata (90W per 4 secondi) con lo scopo di creare lesioni superficiali ma più larghe in un tempo molto ristretto tramite la riduzione del riscaldamento conduttivo ed un aumento di quello resistivo <sup>120</sup>.

La crioablazione invece si serve di un catetere ablatore con all'estremità un catetere mappante posto superiormente ad un pallone di circa 28mm. Esso viene posizionato e gonfiato in vena polmonare in modo da avere un contatto circonferenziale con questa (mezzo di contrasto è usato per verificare la corretta occlusione venosa), si raffredda poi fino a circa - °50 per 180-240s in modo da creare una lesione da raffreddamento che isola elettricamente la vena.

Lo studio di non inferiorità FIRE AND ICE <sup>119</sup> ha permesso di verificare che non c'è significativa differenza tra queste due tecniche di ablazione transcateretere in termini di sopravvivenza priva di aritmia e complicanze generali.

Per quanto riguarda le complicanze <sup>1</sup> i dati mostrano che queste si manifestano in circa il 4-14% dei pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere, di cui il 2-3% mettono in pericolo la vita, queste sono:

1. perforazione/fistola esofagea (<0.5%),
2. evento tromboembolico periprocedurale (<1%),
3. tamponamento cardiaco (1%),
4. stenosi delle vene polmonari (<1%),
5. paralisi persistente del nervo frenico (<1%) e
6. complicanze vascolari (4%).

Il rischio di morte periprocedurale si attesta ad una probabilità < 0,1%.

In conclusione, molti studi randomizzati controllati hanno dimostrato la superiorità del trattamento ablativo rispetto alla terapia antiaritmica per FA, in particolare gli outcomes di interesse in considerazione sono: sopravvivenza priva di aritmia, miglioramento della qualità della vita, del rischio di scompenso cardiaco, stroke e della mortalità generale <sup>1</sup>.

## II.2 PROCEDURA

L'ecocardiografia transesofagea (TEE) rappresenta l'esame di scelta per escludere la presenza di trombi in atrio sinistro o in auricola, i quali sono considerati una controindicazione assoluta alla procedura ablativa che viene rinviata fino a che la presenza di trombi cardiaci viene esclusa da un nuovo TEE durante terapia anticoagulante.

Il paziente deve sospendere la terapia antiaritmica (più di 5 emivite prima dell'ablazione) e la terapia anticoagulante orale nei giorni precedenti (2-5 giorni per il Warfarin, 1-2 giorni per i DOACs): questa viene sostituita con enoxaparina che viene poi sospesa 12-24 ore prima dell'intervento, per eseguire in maniera più sicura la puntura transettale, e ripresa 4-6 ore dopo l'ablazione <sup>3</sup>.

La procedura viene eseguita in sedazione ed anestesia locale in modo da limitare il più possibile gli spostamenti, il dolore e per permettere al paziente di comunicare eventuali disturbi durante la procedura.

Inizialmente vengono quindi presi accessi venosi femorali tramite tecnica Seldinger sotto guida ecografica attraverso cui vengono inseriti gli introduttori. Il passaggio dall'atrio destro all'atrio sinistro viene garantito dalla puntura del setto interatriale, la quale viene eseguita con ago di Brockenbrough al livello della porzione più sottile del setto, la fossa ovale membranosa, sotto guida fluoroscopica o ecocardiografia intracardiaca.

Giunti all'interno dell'atrio di destra viene anche inserito un catetere nel seno coronarico per mappare l'attività atriale sinistra, e un catetere multipolare viene posizionato nell'atrio destro per mappare l'attività elettrica dell'atrio destro. Grazie all'introduttore e al foro trans-settale si inseriscono poi in atrio sinistro il catetere mappante e quello ablatore.

Si procede poi con l'esecuzione dello studio elettrofisiologico dell'atrio sinistro grazie al catetere mappante che registra in tempo reale il potenziale elettrico atriale endocavitario e, grazie al software collegato, crea una rappresentazione tridimensionale dell'atrio la quale può essere colorata a seconda del potenziale registrato (rosso indica assenza di potenziale, poi giallo, verde, blu e infine viola per il massimo del potenziale captato).

I tracciati vengono visualizzati quindi sul poligrafo in modo tale da definire più correttamente la zona che richiede l'ablazione e guidare la procedura. Dopo aver messo in evidenza le possibili regioni cardiache che ospitano il substrato aritmico, si applica energia termica per mezzo dell'ablatore, interrompendo il circuito elettrico responsabile dell'aritmia (deve esserci un blocco in entrata e in uscita).

Le sedi di ablazione sono principalmente la circonferenza antrale delle vene polmonari, il perimetro che unisce le vene polmonari e l'area di parete posteriore al suo interno e la linea istmica che raggiunge la mitrale; l'ablazione inizia di solito dal segnale più precoce. Se durante la procedura il paziente avverte dolore urente o si verifica un importante aumento dell'impedenza, si interrompe l'erogazione.

Per garantire una ablazione efficace e di qualità lo studio PRAISE ha validato l'*ablation index*, questo è un integrale forza-potenza-tempo, un valore numerico indice indipendente di successo dell'ablazione: seguendo questo target si ha una minore riconnessione e la percentuale di successo è maggiore <sup>120 121</sup>.

Dopo aver eseguito tutte le lesioni necessarie, si valuta l'inducibilità di FA o TA mediante la cattura di stimoli elettrici da parte dell'atrio con dispositivi di pacing. Ottenuta la refrattarietà agli stimoli, si esegue nuovamente lo studio elettrofisiologico come nuova verifica e vengono rimossi gli elettrocateri. Per seguire il paziente al follow-up è possibile impiantare nel sottocute un *loop recorder* che registra in maniera continuativa il tracciato e permette di verificare recidive o extrasistolie.

### **II.3 INDICAZIONI**

La procedura di ablazione transcateretere è indicata per fibrillazione atriale sia parossistica che persistente, in presenza o meno di fattori di rischio di recidiva post-ablazione (tra cui dimensioni dell'atrio sinistro, durata della FA, età del paziente, disfunzione renale) <sup>1</sup>.

Il beneficio clinico principale dell'ablazione è la riduzione della sintomatologia correlata alla FA, questo è stato confermato da numerosi studi randomizzati controllati che hanno dimostrato una superiorità rispetto alla terapia farmacologica antiaritmica. L'intervento è indicato con classe I di raccomandazione in pazienti in cui la terapia medica si è rivelata inefficace con FA parossistica ed FA persistente con o senza fattori

di rischio maggiori di ricorrenza oppure in prima linea in pazienti con FA parossistica o persistente e scompenso cardiaco a bassa frazione di eiezione (studio CASTLE-AF<sup>122</sup>). L'ablazione è indicata in prima linea, su scelta del paziente, in soggetti con FA parossistica o persistente con, rispettivamente, classe IIa e IIb di raccomandazione (studi MANTRA-PAF<sup>123</sup> e CAPTAF<sup>124</sup>).

È importante evidenziare che in pazienti con FA persistente e un alto rischio di progressione la procedura ha esiti migliori quando eseguita nelle fasi iniziali di malattia, poiché previene l'evoluzione della FA in permanente, le recidive, lo sviluppo di un substrato atriale maggiormente prono all'aritmia. La procedura è controindicata in pazienti con trombi dimostrati in atrio sinistro e non è appropriato nei pazienti asintomatici<sup>1</sup>

#### **II.4 CATETERE ABLATORE QDOT**

Nell'ultimo decennio, le caratteristiche dei cateteri impiegati nell'ablazione della fibrillazione atriale sono notevolmente migliorate, permettendo la misurazione della forza di contatto, migliorando il meccanismo di erogazione dell'energia a radiofrequenza e consentendo la registrazione dell'attività elettrica locale.

Il catetere ablatore di nuova concezione QDOT Micro™ (Biosense Webster, Inc., CA, USA)<sup>137</sup>, basato sullo SmartTouch SF™ (Biosense Webster, Inc.), è un catetere a radiofrequenza con punta da 3,5 mm che combina diversi aspetti di ulteriore sviluppo tecnico: questi includono l'integrazione di elettrodi più piccoli, con conseguente maggiore risoluzione del segnale elettrico locale, feedback più accurato della temperatura superficiale del tessuto locale durante la procedura e la possibilità di utilizzare una maggiore potenza di radiofrequenza in un tempo ridotto.

L'impiego del catetere QDOT consente quindi una modalità di ablazione *very high power-short duration* con la possibilità di un controllo in tempo reale della temperatura di superficie durante l'ablazione, questo da una parte permette di ottenere una lesione di qualità con tempi di erogazione ridotti rispetto all'ablazione standard, dall'altra garantisce una maggiore sicurezza della procedura rispetto alle complicanze legate al danno termico indotto dalla radiofrequenza.



Nel catetere QDOT il controllo della temperatura superficiale è ottenuto tramite l'interazione tra il sistema di irrigazione esterna diffusa e le sei termocoppie situate all'interno del guscio metallico esterno: il flusso di irrigazione e la stessa potenza di erogazione sono modulati in funzione della temperatura di superficie del tessuto rilevata dalle sei termocoppie <sup>125</sup>.

Oltre al controllo in tempo reale della temperatura questo nuovo catetere è dotato della capacità di permettere erogazioni di radiofrequenza a potenza molto alta per una breve durata di tempo, attraverso la modalità integrata QMODE+.

La modalità QMODE+ permette di rilasciare fino a 90W per una durata di 4 secondi, controllando in tempo reale la temperatura di superficie <sup>126</sup>. L'ablazione vHPSD punta a minimizzare il riscaldamento conduttivo e aumentare quello resistivo in modo da circoscrivere il più possibile l'area target interessata dal danno termico, riducendo il danno collaterale ai tessuti circostanti <sup>120 127</sup>.

Il *QDOT-FAST trial* <sup>135</sup> è stato il primo studio clinico mirato a valutare la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza a breve termine dell'ablazione vHPSD tramite catetere QDOT per l'isolamento delle vene polmonari, rilevando come dei 52 pazienti ablati con questa nuova tecnica il 94% si mostrava libero da aritmia a 3 mesi, senza complicanze maggiori o decessi tra i partecipanti.

Lo studio ha rimarcato anche l'utilità dei microelettrodi del catetere QDOT per evitare l'uso di radiofrequenza su aree di scar, grazie alla capacità di evidenziare solo i potenziali locali rispetto a quelli a distanza. Lo studio ha sottolineato inoltre la riduzione del tempo di procedura e di fluoroscopia della vHPSD rispetto ai tempi che si osservano con altri cateteri attualmente in commercio.

Recentemente poi il *Fast and furious – AF study* <sup>136</sup> è stato il primo studio a riportare dati preliminari sull'efficacia a breve termine e la sicurezza dell'isolamento delle vene polmonari tramite ablazione vHPSD con QMODE+ in rapporto al PVI eseguito con ablazione a radiofrequenza standard (cateteri con rilevamento della *contact force* e radiofrequenza guidata dall'*ablation index*).

Sono stati reclutati un totale di 56 pazienti con FA parossistica (n=25) o persistente (n=31), divisi in un gruppo di studio (n=28) e un gruppo di controllo (n=28) e le principali osservazioni dello studio sono state:

1. successo a breve termine e tasso di complicanze periprocedurali comparabili tra i due gruppi;
2. tasso di isolamento al primo passaggio maggiore nel gruppo di studio rispetto al controllo;
3. tempo di radiofrequenza e tempo totale di procedura significativamente ridotti nel gruppo di studio;
4. utilizzo esclusivo della QMODE+ senza necessità di ridurre la potenza per raggiungere l'obiettivo di ablazione.

Lo studio non includeva follow-up, quindi non fornisce dati sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine dell'ablazione vHPSD comparata con quella convenzionale.

I dati attualmente presenti in letteratura sull'impiego del catetere QDOT dimostrano la sua efficacia e sicurezza nel contesto dell'ablazione di fibrillazione atriale parossistica tramite isolamento delle vene polmonari, anche in rapporto all'ablazione con catetere convenzionale, non sono ancora stati pubblicati dati riguardanti l'impiego di questo catetere per l'ablazione di strutture diverse dalle vene polmonari, nel contesto di fibrillazione atriale persistente

### **III. STUDIO CLINICO**

L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia, la qualità e la sicurezza nell'uso di catetere QDOT con ablazione *very high power-short duration* applicata alla parete posteriore dell'atrio sinistro nel contesto di pazienti con fibrillazione atriale persistente.

#### **III.1 MATERIALI E METODI**

Questo è uno studio prospettico, non randomizzato, che rappresenta l'esperienza di un singolo centro nel valutare la sicurezza e l'efficacia del nuovo catetere ablatore a temperatura controllata QDOT nel trattamento della fibrillazione atriale persistente. Sono stati inclusi nello studio pazienti con età superiore a 18 anni con fibrillazione atriale persistente sintomatica e resistente a terapia farmacologica, per cui è indicata la procedura di ablazione secondo le ultime linee guida ESC <sup>1</sup>.

##### **III.1.1 Popolazione dello studio**

Lo studio include un totale di 27 pazienti. L'età media dei pazienti arruolati era di  $63 \pm 10$  anni, di questi il 77,7% erano uomini.

All'accesso i pazienti presentavano fibrillazione atriale di tipo parossistico (n=4), early persistent (FA sostenuta da meno di 3 mesi; n=4), persistente (n=15) e long standing persistent (FA sostenuta da più di un anno; n=4).

Sono stati valutati i fattori di rischio cardiovascolare all'accesso, in particolare ipertensione arteriosa, riscontrata in 17 soggetti; diabete mellito, in 2 soggetti; cardiopatia ischemica, in 2 soggetti; in 6 soggetti è stata riscontrata una tachicardiomiopatia. Il punteggio medio di CHA2DS2-VASc nella popolazione di studio era di 2,2.

Per quanto riguarda la terapia antiaritmica all'ingresso, 25 pazienti assumevano beta-bloccanti, in 7 di questi la terapia era di combinazione con amiodarone (n=3), flecainide (n=1) o calcio-antagonisti (n=3).

I soggetti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad ecocardiografia transtoracica con lo scopo di valutare la funzione contrattile ventricolare sinistra e il volume ventricolare sinistro, riscontrando una frazione di eiezione ventricolare sinistra media del  $51.8\% \pm 10.1\%$  e un volume telediastolico ventricolare sinistro indicizzato medio di  $44,5 \text{ ml/m}^2 \pm 17 \text{ ml/m}^2$ .

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con severa valvulopatia o frazione di eiezione ventricolare sinistra  $<30\%$ . Prima della procedura è stata eseguita una ecocardiografia transesofagea nei pazienti che si trovavano in FA e presentavano uno score CHA2DS2-VASc  $>2$  con lo scopo di escludere la presenza di trombosi intracardiaca.

In pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K (VKA) la procedura è stata eseguita a valori di INR in range terapeutico (2-3), mentre in pazienti in trattamento con anticoagulanti orali diretti (DOACs) non è stata somministrata la dose della mattina del giorno della procedura.

### **III.1.2 Procedura**

Durante la procedura i pazienti sono stati sedati con propofol e fentanyl o con dexmedetomidina e fentanyl in modo da evitare movimenti e discomfort del paziente. Nel corso della procedura è stata somministrata eparina non frazionata per via endovenosa in infusione continua per mantenere un tempo di coagulazione attivato (ACT)  $> 300\text{s}$ , dopo un bolo di  $100 \text{ UI/kg}$  somministrato prima della puntura transettale. Il catetere ablatore, il catetere decapolare per il seno coronarico e il catetere mappante Pentaray sono stati introdotti attraverso un accesso venoso femorale, ottenuto in maniera eco-guidata con tecnica Seldinger.

Dopo aver posizionato il catetere decapolare nel seno coronarico e completato la puntura transettale è stato impiegato il sistema di mappaggio elettroanatomico CARTO attraverso il catetere mappante multielettrodo Pentaray per definire l'anatomia delle principali strutture anatomiche della camera atriale e costruire la mappa dei voltaggi superficiali dell'atrio sinistro.

Usando il catetere ablatore QDOT con generatore di radiofrequenza nGEN (Biosense Webster) si è poi effettuato l'isolamento delle vene polmonari eseguendo

applicazioni punto a punto di radiofrequenza un centimetro fuori dall'ostio di ogni vena, con un'erogazione di 50W (QMODE) e target di *Ablation Index* di 500/550 per i segmenti anteriore e superiore delle vene, mentre per i segmenti posteriore ed inferiore delle vene e per la parete posteriore dell'atrio sinistro è stata eseguita una ablazione *very high power, short duration* con una erogazione di 90W (QMODE +) per 4 secondi. Dopo l'ablazione è stato valutato l'isolamento delle vene polmonari posizionando il catetere Pentaray sequenzialmente nelle quattro vene e verificando il blocco in uscita verso l'atrio.

Dopo aver isolato con successo le vene polmonari è stata eseguita una mappa dei voltaggi della parete posteriore dell'atrio sinistro usando i microelettrodi del catetere QDOT. Sono stati quindi comparati i due mappaggi (Pentaray e QDOT

Figura 1: confronto tra mappaggio dell'atrio sinistro tramite catetere bipolare Pentaray (sinistra) e catetere a microelettrodi QDOT (destra) e Figura 2: confronto tra mappaggio dell'atrio sinistro tramite catetere bipolare Pentaray (destra) e catetere a microelettrodi QDOT (sinistra)) per ogni paziente considerando come anomale le aree di voltaggio <0,05 mV. Le aree a basso potenziale identificate dal QDOT sono state quindi eliminate da singole erogazioni di radiofrequenza in modalità QMODE + completando l'omogeneizzazione della parete posteriore<sup>Figura 3</sup>: punti (tag) di erogazione di radiofrequenza nel processo di omogeneizzazione della parete posteriore con catetere QDOT e Figura 4: isolamento della parete posteriore (PWI) dell'atrio sinistro tramite catetere QDOT.

### III.1.3 Analisi statistica

È stata verificata la normalità delle variabili continue con il test di Shapiro-Wilk e sono state presentate in termini di media e deviazione standard (SD) qualora distribuite in modo Gaussiano, o in termini di mediana e range interquartile (IQR) qualora non normalmente distribuite. I valori medi delle aree di voltaggio rilevati dai microelettrodi del QDOT o dal mappaggio ad alta definizione del Pentaray sono stati comparati con il T test appaiato. Gli eventi al follow-up sono stati valutati con modalità *time-to-event* secondo il metodo Kaplan-Meier. Per le analisi statistiche è stato impiegato il software Rstudio (RStudio Inc., Boston, MA).

<b>CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AL BASELINE</b>	
Età - Anni	63 ± 10
Maschi - n (%)	21 (77.7)
Indice di volume atrio sinistro - ml/m2	44.5 ± 17
Frazione di eiezione ventricolo sinistro - %	51.8 ± 10.1
Tachicardiomiopatia - n (%)	6 (22.2)
Cardiopatìa ischemica - n (%)	2 (7.4)
Ipertensione - n (%)	17 (63)
Diabete mellito - n (%)	2 (7.4)
Punteggio CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2.2 (0-3)

<b>DETTAGLI PROCEDURALI</b>	
Prima procedura - n (%)	24 (88.9)
Tempo di procedura - min	75 ± 10
Tempo di fluoroscopia - min	8 ± 5
Tempo totale di radiofrequenza - min	13 ± 3.6
Numero totale di applicazioni nel PVI	69 ± 21.6
<i>Tempo di radiofrequenza della singola vena polmonare vene polmonari di sinistra - min</i>	3.52 ± 1.3
<i>Tempo di radiofrequenza della singola vena polmonare vene polmonari di destra - min</i>	4.68 ± 1.1
Tempo totale di radiofrequenza nel PVI anteriore - min	12 ± 0.96
Tempo totale di radiofrequenza nel PVI posteriore - min	1.83 ± 0.46
Numero totale di applicazioni nel PWI	33 ± 23.16
Tempo di radiofrequenza sulla parete posteriore - min	2.3 ± 1.6
Isolamento del seno coronarico - n (%)	3 (11.1)
Isolamento dell'auricola atriale sinistra - n (%)	9 (33.3)
Complicanze maggiori - n (%)	0
Area di basso voltaggio media (bipolare - Pentaray) - cm <sup>2</sup>	3.11 (1.42 - 4.27)
Area di basso voltaggio media (microelettrodi - QDOT) - cm <sup>2</sup>	1.49 (0.02 - 2.02)

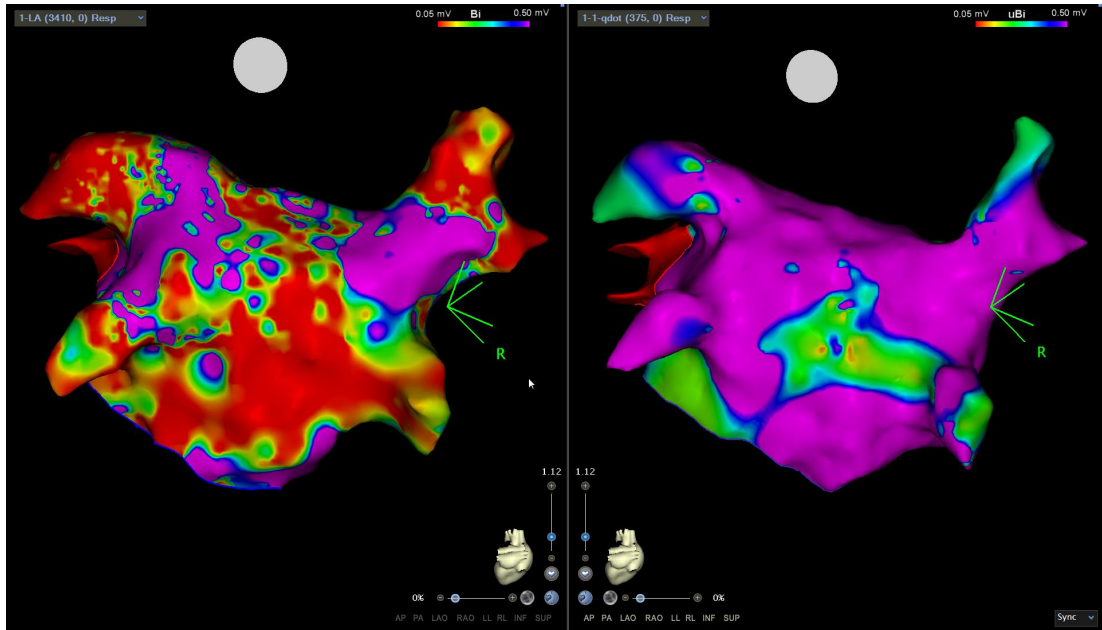


Figura 1: confronto tra mappaggio dell'atrio sinistro tramite catetere bipolare Pentaray (sinistra) e catetere a microelettrodi QDOT (destra)

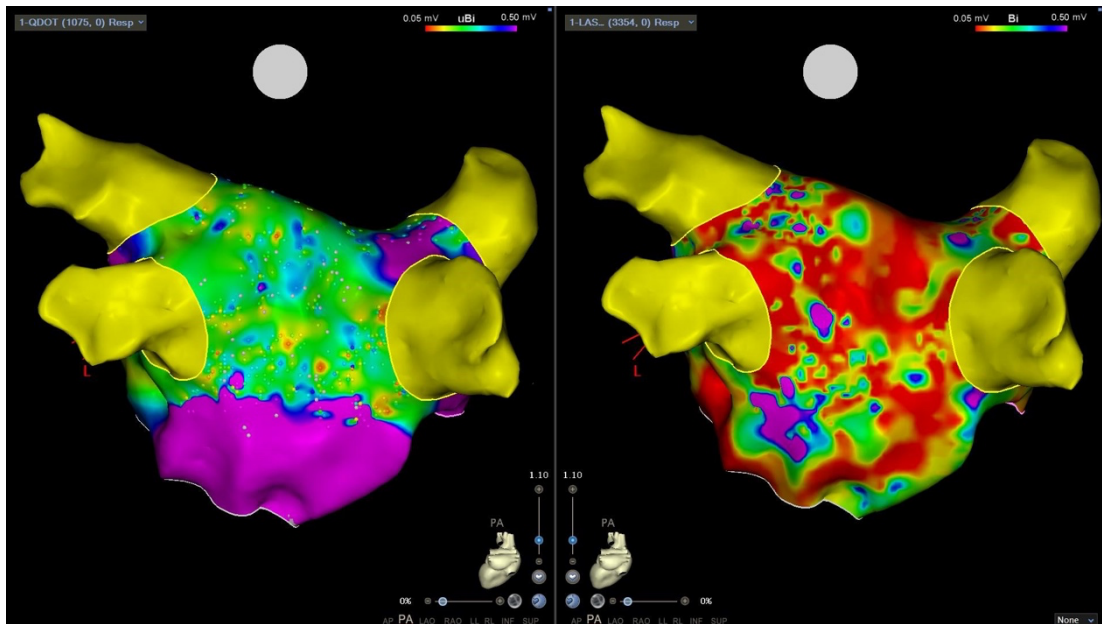


Figura 2: confronto tra mappaggio dell'atrio sinistro tramite catetere bipolare Pentaray (destra) e catetere a microelettrodi QDOT (sinistra)

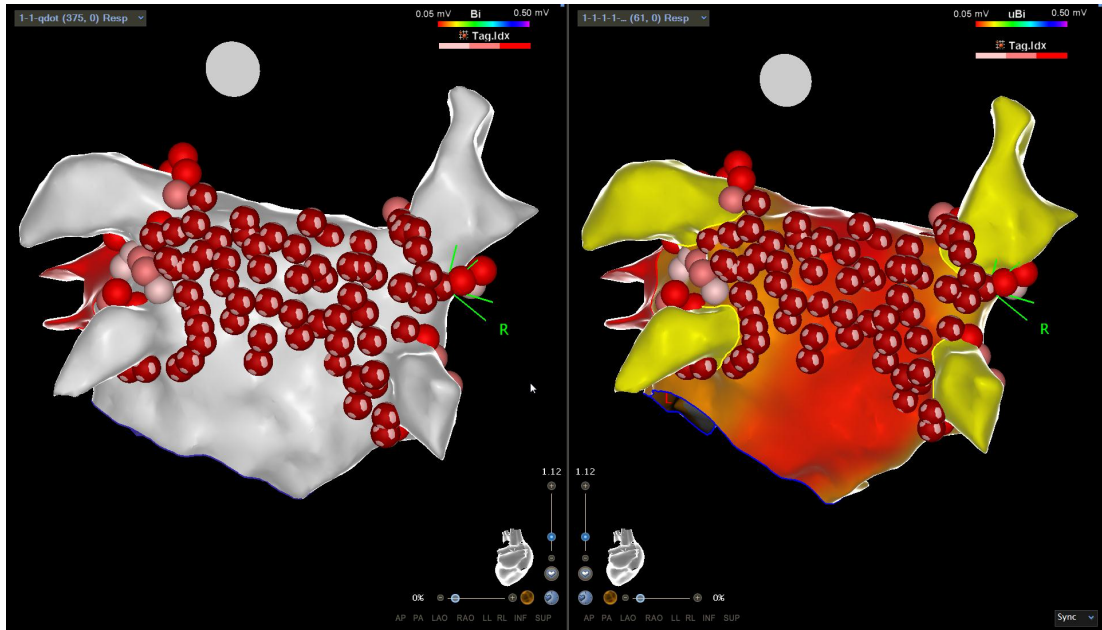


Figura 3: punti (tag) di erogazione di radiofrequenza nel processo di omogeneizzazione della parete posteriore con catetere QDOT

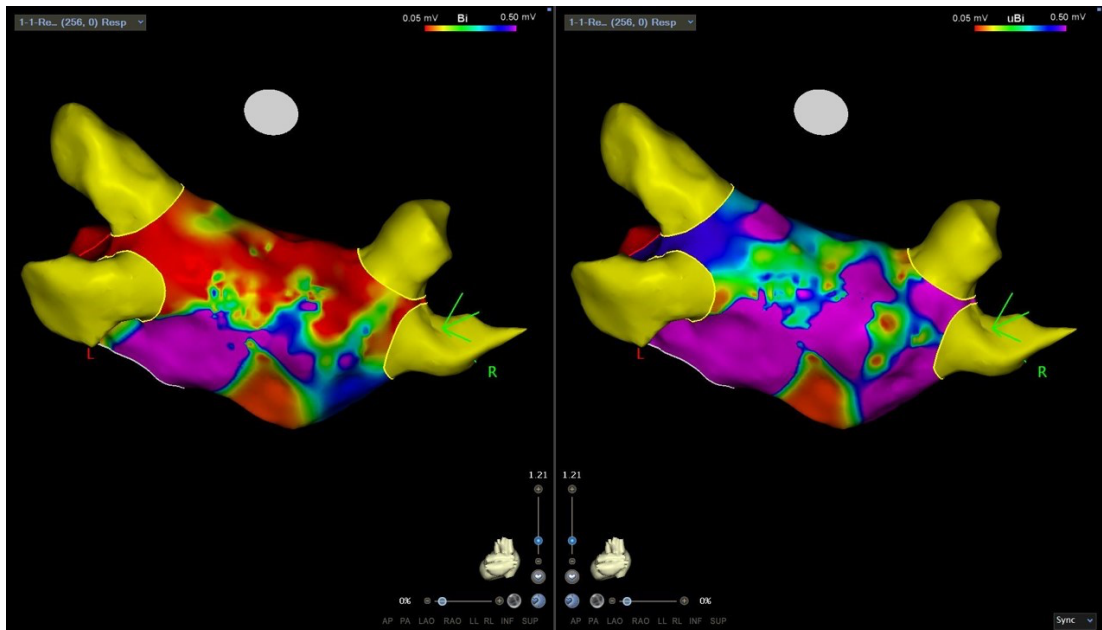


Figura 4: isolamento della parete posteriore (PWI) dell'atrio sinistro tramite catetere QDOT



### III.2 RISULTATI

In totale 27 pazienti con fibrillazione atriale persistente sono stati sottoposti ad ablazione con isolamento delle vene polmonari e della parete posteriore. L'età media era di  $63 \pm 10$  anni e il 77,7% dei pazienti erano uomini.

Il successo a breve termine, rappresentato dal completo e verificato isolamento elettrico delle vene e della parete posteriore, è stato raggiunto in tutti e 27 i pazienti senza alcuna complicanza periprocedurale. La cardioversione elettrica post-ablativa ha ripristinato il ritmo sinusale dei pazienti sottoposti a procedura.

L'isolamento delle vene polmonari e della parete posteriore è stato raggiunto in tutti i pazienti tramite il solo utilizzo del catetere in studio, con un tempo totale di radiofrequenza di  $13 \pm 3,6$  minuti e un tempo di radiofrequenza sulla parete posteriore di  $2,3 \pm 1,6$  minuti.

Non si sono verificati decessi, stroke, fistole atrioesofagee, stenosi delle vene polmonari o altri eventi avversi non anticipati. Si è riscontrata la ricorrenza dell'aritmia in 3 pazienti durante l'esecuzione del follow-up.

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra le aree di basso voltaggio identificate nella parete posteriore tramite catetere di mappaggio convenzionale e tramite microelettrodi ( $p=0,012$ )

### III.3 DISCUSSIONE

Questo è il primo studio ad indagare la praticabilità e la sicurezza dell'ablazione a potenza molto elevata per una breve durata (vHPSD – *very high power, short duration*) della parete posteriore dell'atrio sinistro in pazienti con fibrillazione atriale persistente. Lo strumento impiegato per questo studio è stato il catetere a radiofrequenza a temperatura controllata QDOT (Biosense Webster, Inc), dotato di microelettrodi di punta per il mappaggio dei voltaggi endocardici e di termocoppie per il controllo in tempo reale della temperatura durante l'erogazione <sup>125</sup>.

La modalità QMODE+ di questo catetere consente l'erogazione a potenza molto elevata per una breve durata di tempo, rilasciando fino a 90W per una durata di 4 secondi, controllando in tempo reale la temperatura di superficie <sup>126</sup>. L'ablazione

vHPSD punta a minimizzare il riscaldamento conduttivo e aumentare quello resistivo in modo da circoscrivere il più possibile l'area target interessata dal danno termico, riducendo il danno collaterale ai tessuti circostanti <sup>127</sup>.

I dati presenti in letteratura evidenziano che l'isolamento delle vene polmonari mostra un alto tasso di successo procedurale e al follow-up nei pazienti con FA parossistica e persistente, con una maggiore efficacia riscontrata nella forma parossistica <sup>128 129</sup>. Il successo più basso nei pazienti con FA persistente deriva dalla maggiore importanza in questo contesto di trigger ulteriori rispetto alle vene polmonari, per questo motivo nell'FA persistente i target ablativi comprendono l'isolamento della parete posteriore, l'ablazione di foci a carico della vena cava superiore, della muscolatura del seno coronarico, l'auricola atriale sinistra e la linea istmica <sup>39</sup>.

È stato dimostrato come l'isolamento delle vene polmonari esteso alla parete posteriore garantisca una sopravvivenza priva di aritmia a lungo termine accettabile in pazienti con FA persistente; inoltre l'eliminazione ulteriore dei trigger non polmonari ha migliorato significativamente gli outcomes in questi pazienti <sup>138</sup>.

Nella FA persistente la terapia con ablazione transcateretere si è dimostrata migliore a lungo termine rispetto alla terapia con farmaci antiaritmici <sup>116</sup> e nel corso del tempo l'evoluzione della tecnologia dei cateteri con l'implementazione della rilevazione della forza di contatto, oltre che l'impiego dell'*ablation index* a guidare l'ablazione a radiofrequenza ha permesso di ridurre i tempi di procedura e di migliorare gli outcomes per i pazienti <sup>120 130</sup>.

Lo studio di non inferiorità FIRE AND ICE <sup>119</sup> ha permesso di verificare che non c'è significativa differenza tra l'isolamento delle vene polmonari ottenuto con tecnica *cryo-balloon* o tramite ablazione a radiofrequenza in termini di sopravvivenza priva di aritmia e complicanze generali, tuttavia studi recenti si stanno focalizzando maggiormente su metodiche di ablazione con radiofrequenza con aumentata potenza e più breve durata ricercandone i possibili vantaggi.

Inizialmente è stata testata con successo la sicurezza e fattibilità procedurale dell'ablazione aumentando la potenza da 30W a 50 W (*FAFA AI High Power Study* <sup>131</sup>) mostrando non solo tempi di procedura e di fluoroscopia ridotti, ma anche che 96% dei pazienti erano liberi da ricorrenze cliniche di tachicardia con nessuna complicanza

maggiore al follow-up eseguito a 6 mesi; tuttavia le importanti limitazioni della procedura erano legate all'assenza di un controllo in tempo reale della temperatura del tessuto sottoposto a radiofrequenza, che si accompagna ad un riportato aumento della temperatura esofagea <sup>131 132</sup>. Per quanto riguarda questo specifico aspetto va menzionato che ad oggi è stata riportata l'occorrenza di una sola fistola atrioesofagea su più di 11.000 pazienti trattati con ablazione ad aumentata potenza (HPSD) e i tassi di complicità erano generalmente bassi <sup>134</sup>.

Recentemente Kottmaier *et al.* <sup>133</sup> hanno riportato la loro esperienza riguardo un ulteriore aumento della potenza da 50W fino a 70W per una durata di 5-7 secondi, andando a comparare poi dopo un anno l'outcome e le complicanze tra il gruppo HPSD e il gruppo che ha ricevuto ablazione ad erogazione standard, rilevando come il gruppo HPSD mostrasse una ricorrenza di aritmia significativamente minore rispetto al gruppo di controllo, con un tempo di procedura e fluoroscopia chiaramente ridotto e nessuna complicità relativa alla procedura; tuttavia, anche in questo caso, è stato utilizzato un catetere ablativo tradizionale privo di monitoraggio della temperatura in tempo.

Quest'ultimo aspetto è stato affrontato in maniera particolare grazie all'introduzione del catetere ablatore a temperatura controllata QDOT dotato di 6 termocoppie per il controllo in tempo reale della temperatura durante l'erogazione, in modo da aumentare l'irrigazione o modulare la potenza emessa in funzione della temperatura rilevata <sup>125</sup>.

Il *QDOT-FAST trial* <sup>135</sup>, primo studio clinico mirato a valutare la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza a breve termine dell'ablazione vHPSD tramite catetere QDOT per l'isolamento delle vene polmonari, ha mostrato come nel 94% dei pazienti non ci fosse ricorrenza di aritmia a 3 mesi, in assenza di complicanze maggiori o decessi. Lo studio ha rimarcato anche l'utilità dei microelettrodi del catetere QDOT: grazie alla capacità di questi di evidenziare solo i potenziali locali rispetto a quelli a distanza è stato possibile evitare l'uso di radiofrequenza su aree di scar. Lo studio ha sottolineato inoltre la riduzione del tempo di procedura e di fluoroscopia della vHPSD rispetto ai tempi che si osservano nelle procedure tradizionali.

Recentemente il *Fast and furious – AF study* <sup>136</sup> è stato il primo studio a mettere a confronto l'efficacia a breve termine e la sicurezza dell'isolamento delle vene

polmonari tramite ablazione vHPSD con QMODE+ in rapporto al PVI eseguito con ablazione a radiofrequenza standard tramite cateteri con rilevamento della *contact force* e radiofrequenza guidata dall'*ablation index*.

Le principali osservazioni di questo iniziale studio comparativo sono state: comparabile successo a breve termine e tasso di complicanze periprocedurali tra i due gruppi, con tasso di isolamento al primo passaggio maggiore nel gruppo di studio rispetto al controllo; tempo di radiofrequenza e tempo totale di procedura significativamente ridotti nel gruppo di studio; utilizzo esclusivo della QMODE+ senza necessità di ridurre la potenza per raggiungere l'obiettivo di ablazione. Lo studio non includeva follow-up, quindi non fornisce dati sull'efficacia e la sicurezza a lungo termine dell'ablazione vHPSD comparata con quella convenzionale.

### **III.3.1 Osservazioni principali**

Questo è uno studio prospettico, non randomizzato, che mira a valutare la sicurezza e l'efficacia del catetere QDOT nel contesto dell'ablazione di fibrillazione atriale persistente, su cui ancora non sono presenti dati specifici in letteratura.

Sono stati reclutati 27 pazienti con FA persistente sintomatica e resistente a terapia farmacologica in cui è quindi indicata l'ablazione transcateretere<sup>1</sup>; è stato eseguito quindi l'isolamento delle vene polmonari un centimetro fuori dall'ostio con modalità QMODE (50W) per i segmenti anteriore e superiore delle vene, e QMODE+ (90W) per i segmenti inferiore e posteriore delle vene e per la parete posteriore.

Contestualmente, per ogni paziente è stata realizzata una mappa dei voltaggi dell'atrio sinistro tramite catetere Pentaray e QDOT permettendo di osservare tramite una loro comparazione come il mappaggio tramite microelettrodi (QDOT) risultasse più preciso nel definire le aree di basso voltaggio (<0,05 mV), target di ablazione per completare l'omogeneizzazione della parete posteriore.

La procedura è stata quindi eseguita con successo in tutti i pazienti senza complicanze maggiori periprocedurali, successivamente è stato portato avanti uno short-term follow-up tramite visite cliniche o rilevazione ECG per 24h mirato a verificare la persistenza del ritmo sinusale e la sicurezza a medio termine, riscontrando

una recidiva di aritmia in 3 pazienti e l'assenza di eventi avversi correlati alla procedura. Le principali osservazioni dello studio sono:

1. l'efficacia della procedura a breve termine valutata confermando l'isolamento delle vene polmonari e della parete posteriore;
2. l'efficacia della procedura a più lungo termine, valutata allo short-term follow-up verificando la persistenza di ritmo sinusale;
3. la sicurezza della procedura, valutata a breve termine e al follow up sulla base dell'insorgenza di complicanze maggiori, osservando che in nessun paziente si sono verificati decesso, stroke, fistole atrioesofagee, stenosi di vene polmonari, o eventi avversi non anticipati;
4. il riscontro di tempi di procedura e radiofrequenza favorevoli;
5. la qualità del sistema di mappaggio a microelettrodi in comparazione con il sistema tradizionale bipolare ad alta definizione, osservando una differenza statisticamente significativa e una maggiore definizione nel riconoscimento delle aree a basso voltaggio da parte del catetere QDOT.

### **III.3.2 Limiti**

Nonostante lo studio abbia dimostrato con dati incoraggianti l'efficacia e la sicurezza dell'impiego dell'ablazione *very high-power, short-duration* nel paziente con FA persistente, il campione di pazienti esaminato appare tuttavia limitato; si ritiene dunque utile un ampliamento dell'indagine ad una popolazione più ampia e rappresentativa, oltre che ad altri centri.

L'indagine inoltre non presentava un gruppo di controllo, uno studio comparativo potrebbe essere utile per mettere in luce i vantaggi determinanti e le criticità di questo nuovo tipo di approccio.

Il disegno dello studio prevedeva uno short-term follow-up il quale potrebbe non essere sufficiente a valutare in maniera accurata l'effettivo successo della procedura nel lungo termine: sarebbe pertanto utile una indagine addizionale con un follow-up a più lungo termine per un monitoraggio più robusto.

### **III.4 CONCLUSIONE**

Questo è uno studio a singolo centro ed è una prima esperienza nell'impiego di questo nuovo catetere a temperatura controllata nell'ablazione della parete posteriore dell'atrio sinistro, i risultati sono incoraggianti e hanno dimostrato la fattibilità clinica e la sicurezza della procedura a breve termine e al follow-up. Alla luce dei dati raccolti l'utilizzo del catetere QDOT e dell'ablazione ad alta potenza e breve durata sembra dunque promettente anche nel contesto del paziente con fibrillazione atriale persistente e dell'ablazione della parete posteriore, sebbene sarebbero importanti ulteriori studi che mettano a confronto questo nuovo approccio con quello tradizionale e che includano un numero più ampio di pazienti, con un follow up di maggiore durata, per confermare i dati risultati da questa prima esperienza.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

1. 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)**. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. M.D. Libby P, M.D. Bonow RO, M.D. Mann, Douglas, M.D. Tomaselli, Gordon F, M.D. Bhatt, Deepak L. **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**. Elsevier Science Health Science, 12<sup>th</sup> edition (November 22, 2021):1272-1287
3. Ziad Issa MD, John M. Miller MD, Douglas P. Zipes MD. **Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease**. Elsevier; 3<sup>rd</sup> edition (November 12, 2018):421-548
4. Connie W. Tsao, Aaron W. Aday, Zaid I. Almarzooq, et al. **Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association**. *Circulation*. 2022;145:e153–e639. doi:10.1161/CIR.0000000000001052
5. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, Asti D, Kanotra R, Khan H, Savani C, Arora S, Patel N, Thakkar B, Patel N, Pau D, Badheka AO, Deshmukh A, Kowalski M, Viles-Gonzalez J, Paydak H. **Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future**. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Sep-Oct;58(2):105-16. doi: 10.1016/j.pcad.2015.07.002
6. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. **Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights**. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32716709; PMCID: PMC7577553.
7. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. **Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population**. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142–1147. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063

8. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittteman JC, Stricker BH, Heeringa J. **Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060.** *Eur Heart J.* 2013;34:2746–2751. doi: 10.1093/eurheartj/ehs280
9. Ringborg, A. et al. **Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation.** *Europace* 10, 403–411 (2008).
10. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. **Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century.** *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):1807-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.093. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23380698.
11. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. **Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes.** *Circ Res.* 2017 Apr 28;120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732. PMID: 28450367; PMCID: PMC5500874.
12. Tsai, C. T., Lai, L. P., Hwang, J. J., Lin, J. L., & Chiang, F. T. (2008). **Molecular Genetics of Atrial Fibrillation.** *Journal of the American College of Cardiology*, 52(4), 241-250. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.072
13. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. **Hypertension and cardiac arrhythmias: Executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension,** endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(4):235-250. doi:10.1093/ehjcvp/pvx019
14. Rahman F, Yin X, Larson MG, Ellinor PT, Lubitz SA, Vasan RS, McManus DD, Magnani JW, Benjamin EJ. **Trajectories of Risk Factors and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in the Framingham Heart Study.** *Hypertension.* 2016 Sep;68(3):597-605. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07683.
15. Günter Breithardt, Helmut Baumgartner, **Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term,**



European Heart Journal, Volume 36, Issue 28, 21 July 2015, Pages 1794–1797, doi:10.1093/eurheartj/ehv193

16. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. **Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms.** J Am Heart Assoc. 2016 May 20;5(5):e003347. doi: 10.1161/JAHA.116.003347. PMID: 27208001; PMCID: PMC4889200.
17. Guo XY, Li N, Du X, Bai R, Yu RH, Long DY, Tang RB, Sang CH, Jiang CX, Ning M, Li SN, Liu N, Dong JZ, Ma CS. **Atrial fibrillation is associated with an increased risk of myocardial infarction: Insights from a meta-analysis.** Atherosclerosis. 2016 Nov;254:1-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.011. Epub 2016 Sep 10. PMID: 27673698.
18. Soliman EZ, Lopez F, O'Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang ZM, Loehr L, Cushman M, Alonso A. **Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** Circulation. 2015 May 26;131(21):1843-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918127; PMCID: PMC4447576.
19. Leong-Sit P, Tang ASL. **Atrial fibrillation and heart failure: a bad combination.** Curr Opin Cardiol. 2015 Mar;30(2):161-167. doi: 10.1097/HCO.0000000000000144. PMID: 25574895.
20. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. **Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins.** J Am Coll Cardiol. 2016 Nov 15;68(20):2217-2228. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.048. PMID: 27855811.
21. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middeldorp M, Twomey D, Ganesan AN, Rangnekar G, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Sanders P. **Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies.** JACC Clin Electrophysiol. 2015 Jun;1(3):139-152. doi: 10.1016/j.jacep.2015.04.004. Epub 2015 Apr 20. PMID: 29759357.

22. 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
23. Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. **Time Trends in Atrial Fibrillation-Associated Stroke and Premorbid Anticoagulation: Population-Based Study and Systematic Review.** *Stroke.* 2019;50(1):21-27. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022249
24. Akao M, Abe M, Chun YH, et al. **Inappropriate use of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation – 1-year outcomes of the Fushimi AF Registry –.** *Circ J.* 2014;78(9):2166-2172. doi:10.1253/circj.CJ-14-0344
25. 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
26. Cadby G, McArdle N, Briffa T, et al. **Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort.** *Chest.* 2015;148(4):945-952. doi:10.1378/chest.15-0229
27. Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, Patil KD, Marine JE, Martin SS, Blaha MJ, Blumenthal RS, Calkins H. **Obesity, Exercise, Obstructive Sleep Apnea, and Modifiable Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in Atrial Fibrillation.** *J Am Coll Cardiol.* 2015 Dec 29;66(25):2899-2906. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.047. PMID: 26718677.
28. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. **Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies.** *J Diabetes Complications.* 2018;32(5):501-511. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004
29. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, Gislason GH. **Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study.** *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Apr;23(6):621-7. doi: 10.1177/2047487315599892. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26254188.

30. Irwin Klein and Sara Danzi, **Thyroid Disease and the Heart**, Originally published 9 Oct 2007 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326  
Circulation. 2007;116:1725–1735
31. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, 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/euv202
32. 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
33. Larsson SC, Drca N, Wolk A. **Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis.** J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 22;64(3):281-9. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.048. PMID: 25034065.
34. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. **Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review.** J Am Coll Cardiol. 2016 Dec 13;68(23):2567-2576. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.074. PMID: 27931615.
35. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. **2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/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
36. 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
37. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. **Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and**

- progression.** *Circ Res.* 2014 Apr 25;114(9):1483-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226. PMID: 24763466.
38. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. **Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.** *N Engl J Med.* 1998;339:659–666. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.
39. Wijesurendra RS, Casadei B. **Mechanisms of atrial fibrillation.** *Heart.* 2019 Dec;105(24):1860-1867. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31444267.
40. 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
41. MOE GK, RHEINBOLDT WC, ABILDSKOV JA. **A COMPUTER MODEL OF ATRIAL FIBRILLATION.** *Am Heart J.* 1964 Feb;67:200-20. doi: 10.1016/0002-8703(64)90371-0. PMID: 14118488.
42. Moe GK, Abildskov JA. **Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.** *Am Heart J.* 1959;58:59–70.
43. Guillem MS, Climent AM, Rodrigo M, Fernández-Avilés F, Atienza F, Berenfeld O. **Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications.** *Cardiovasc Res.* 2016 Apr 1;109(4):480-92. doi: 10.1093/cvr/cvw011. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26786157; PMCID: PMC4777913.
44. Igarashi T, Finet JE, Takeuchi A, et al. **Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation.** *Circulation* 2012;125:216–25.
45. Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. **Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation.** *Circ Res* 1997;81:512–25.
46. Voigt N, Heijman J, Trausch A, et al. **Impaired Na<sup>+</sup>-dependent regulation of acetylcholine-activated inward-rectifier K<sup>+</sup> current modulates action**

- potential rate dependence in patients with chronic atrial fibrillation.** J Mol Cell Cardiol. 2013;61:142-152. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.03.011
47. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. **Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age.** J Am Coll Cardiol 2011;58:2225–32.
48. Jalife J, Kaur K. **Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation.** Trends Cardiovasc Med. 2015;25(6):475-484. doi:10.1016/j.tcm.2014.12.015
49. Allessie M, Ausma J, Schotten U. **Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation.** Cardiovasc Res. 2002; 54:230–246.
50. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. **Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.** Circulation. 1995;92:1954–1968.
51. Freeman J V., 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
52. 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
53. 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
54. 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
55. 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
56. Randolph TC, Simon DJN, Thomas L, et al. **Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation.** *Am Heart J.* 2016;182:135-143. doi:10.1016/j.ahj.2016.08.003
57. Cherian TS, Shrader P, Fonarow GC, et al. **Effect of Atrial Fibrillation on Mortality, Stroke Risk, and Quality-of-Life Scores in Patients With Heart Failure (from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation [ORBIT-AF]).** *Am J Cardiol.* 2017;119(11):1763-1769. doi:10.1016/j.amjcard.2017.02.050
58. Chalazan B, Dickerman D, Sridhar A, et al. **Relation of Body Mass Index to Symptom Burden in Patients with Atrial Fibrillation.** *Am J Cardiol.* 2018;122(2):235-241. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.011
59. Fonseca AC, Alves P, Inacio N, et al. **Patients with undetermined stroke have increased atrial fibrosis: a cardiac magnetic resonance imaging study.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2018;49:734–7.
60. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. **Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation.** *JAMA* 2014;311:498–506.
61. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. **The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification.** *Europace.* 2014;16(7):965-972. doi:10.1093/europace/eut395
62. De With RR, Rienstra M, Smit MD, Weijs B, Zwartkruis VW, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Brugemann J, Geelhoed B, Hillege HL, Tukkie R, Hemels ME, Tieleman RG, Ranchor AV, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC. **Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study.** *Europace* 2019;21:563-571.
63. Mantovan R, Macle L, De Martino G, Chen J, Morillo CA, Novak P, Calzolari V, Khaykin Y, Guerra PG, Nair G, Torrecilla EG, Verma A. **Relationship of quality of life with procedural success of atrial**

- fibrillation (AF) ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial.** *Can J Cardiol* 2013;29:1211-1217.
64. 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
65. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355-383. doi:10.1093/ehjci/jev354
66. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. **Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review.** *J Clin Pharm Ther* 2001;26:331-342.
67. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. **Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction.** *JAMA* 2007;297:177-186.
68. Lip GYH. **The ABC pathway: An integrated approach to improve AF management.** *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(11):627-628. doi:10.1038/nrcardio.2017.153
69. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. **Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study.** *Thromb Haemost* 2019;19:1695-1703.
70. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. **Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort.** *Mayo Clin Proc* 2019;94:1261-1267
71. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. **ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study.** *Am J Med* 2019;132:856-861.

72. Guo Y, Lane DA, Wang L, Zhang H, Wang H, Zhang W, Wen J, Xing Y, Wu F, . XiaY,LiuT,WuF,LiangZ,LiuF,ZhaoY,LiR,LiX,ZhangL,GuoJ,Burnside . G, Chen Y, Lip GYH; **mAF-App II Trial Investigators. Mobile health technology . to improve care for patients with atrial fibrillation.** J Am Coll Cardiol . 2020;75:1523-1534
73. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al- Khatib SM, Sanders GD. **Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review.** Thromb Haemost 2018;118:2171-2187.
74. 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
75. Friberg L, Benson L, Lip GY. **Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study.** Eur Heart J 2015;36:297-306.
76. Poli M, Philip P, Taillard J, Debruxelles S, Renou P, Orgogozo JM, Rouanet F, Sibon I. **Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a pro- spective study.** Sleep Med 2017;30:251-254.
77. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, Corbalan R, Eikelboom J, Fitzmaurice DA, Fox KAA, Gao H, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Kayani G, Pieper K, Turpie AGG, van Eickels M, Verheugt FWA, Kakkar AK; **GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation.** PLoS One 2018;13:e0191592.
78. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. **Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation.** Clin Chem 2017;63:152-164
79. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, . Goldhaber SZ, Goto S, Haas S, Hacke W, Kayani G, Oto A, Mantovani LG, . Misselwitz F, Piccini JP, Turpie AGG, Verheugt FWA, Kakkar AK;



- GARFIELD-AF Investigators. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation.** *BMJ Open* 2017;7:e017157. .
80. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, Hong K. **Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation.** *Int J Cardiol* 2017;227:436-442.
81. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, . Lip GYH, Joung B. **Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischaemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study.** *Thromb Haemost* 2018;118:1296-1304. .
82. Chao TF, Chiang CE, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. **Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation.** *Ann Intern Med* 2019;170:663-664.
83. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. **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;118:768-777.
84. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. **Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.** *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151. .
85. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. **Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.** *N Engl J Med* 2011;365:883-891. .

86. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992. .
87. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
88. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. **Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials.** *Lancet.* 2014;383(9921):955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
89. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. **Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment.** *Pharmacotherapy* 2017;37:412-419.
90. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK. **Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States.** *Circulation* 2018;138:1519-1529.
91. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction.** *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-2790.
92. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P; PROTECT AF Investigators. **Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial.** *Lancet* 2009;374:534-542. .

93. 445. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; **PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial.** *Circulation* . 2013;127:720-729. .
94. 446. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. **Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial.** *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12
95. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchor AV, Van Gelder IC; **RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study.** *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795-1803. .
96. 488. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; **RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation.** *N Engl J Med* . 2010;362:1363-1373.
97. Nikolaidou T, Channer KS. **Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management.** *Postgrad Med J* 2009;85:303-312.
98. Kotecha D, Piccini JP. **Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?** *Eur Heart J* 2015;36:3250-3257.
99. Clemon HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. **Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias.** *Am J Cardiol* 1998;81:594-598

100. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnolda L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. **Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT . trial.** *Europace* 2007;9:498-505
101. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, Weintraub WS. **Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF) - United States cohort.** *Am J Cardiol* 2013;112:79-84.
102. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; **EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation.** *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32865375.
103. Markey GC, Salter N, Ryan J. **Intravenous Flecainide for Emergency Department Management of Acute Atrial Fibrillation.** *J Emerg Med.* 2018 Mar;54(3):320-327. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.11.016. PMID: 29269083.
104. Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, Soler- Soler J. **Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study.** *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1079-1082.
105. ash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. **Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardiover- sion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation.** *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167-179
106. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven . J, Bucx JJJ, Rienstra M, Kamp O, Van Opstal JM, Alings M, Oomen A, Kirchhof CJ, Van Dijk VF, Ramanna H, Liem A, Dekker LR, Essers BAB, Tijssen JGP, Van Gelder IC, Crijns H; **RACE ACWAS Investigators.**

- Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation.** N Engl J Med 2019;380:1499-1508
107. Inacio JF, da Rosa Mdos S, Shah J, Rosario J, Vissoci JR, Manica AL, Rodrigues CG. **Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: systematic review and network meta-analysis.** Resuscitation . 2016;100:66-75.
108. Furniss SS, Sneyd JR. **Safe sedation in modern cardiological practice.** Heart . 2015;101:1526-1530.
109. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. **Atrial fibrillation and obesity - results of a meta-analysis.** Am Heart J 2008;155:310-315.
110. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. **A novel user- friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.** Chest 2010;138:1093-1100.
111. Nielsen JR, Wachtell K, Abdulla J. **The relationship between physical activity and risk of atrial fibrillation - a systematic review and meta-analysis.** J Atr Fibrillation 2013;5:789.
112. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. **Atrial fibrillation and hypertension.** Hypertension 2017;70:854-861
113. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. **Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation.** JACC Clin Electrophysiol 2019;5:897-903.
114. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. **Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea.** Am J Cardiol 2015;116:1767-1773.
115. Haïssaguerre M, Shah DC, Jaïs P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clémenty J. **Electrophysiological breakthroughs**

- from the left atrium to the pulmonary veins.** *Circulation*. 2000 Nov 14;102(20):2463-5. doi: 10.1161/01.cir.102.20.2463. PMID: 11076817.
116. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matía R, Pérez-Villacastín J, Guerra JM, Ávila P, López-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J; SARA investigators. **Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study).** *Eur Heart J*. 2014 Feb;35(8):501-7. doi: 10.1093/eurheartj/eh457. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24135832; PMCID: PMC3930872.
117. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. **Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis.** *J Am Heart Assoc*. 2013 Mar 18;2(2):e004549. doi: 10.1161/JAHA.112.004549. PMID: 23537812; PMCID: PMC3647286.
118. Bai R, Di Biase L, Mohanty P, Trivedi C, Dello Russo A, Themistoclakis S, Casella M, Santarelli P, Fassini G, Santangeli P, Mohanty S, Rossillo A, Pelargonio G, Horton R, Sanchez J, Gallingshouse J, Burkhardt JD, Ma CS, Tondo C, Natale A. **Proven isolation of the pulmonary vein antrum with or without left atrial posterior wall isolation in patients with persistent atrial fibrillation.** *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):132-40. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.019. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26277862.
119. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; **FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation.** *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2235-45. doi:
120. Hussein A, Das M, Riva S, Morgan M, Ronayne C, Sahni A, Shaw M, Todd D, Hall M, Modi S, Natale A, Dello Russo A, Snowdon R, Gupta D. **Use of Ablation Index-Guided Ablation Results in High Rates of Durable Pulmonary Vein Isolation and Freedom From Arrhythmia in Persistent Atrial Fibrillation Patients: The PRAISE Study Results.** *Circ Arrhythm*

- Electrophysiol. 2018 Sep;11(9):e006576. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006576. PMID: 30354288.
121. Casella M, Dello Russo A, Riva S, Catto V, Negro G, Sicuso R, Cellucci S, Gasperetti A, Zucchetti M, Ribatti V, Biagioli V, Fassini G, Di Biase L, Natale A, Tondo C. **An ablation index operator-independent approach to improve efficacy in atrial fibrillation ablation at 24-month follow-up: a single center experience.** J Interv Card Electrophysiol. 2020 Mar;57(2):241-249. doi: 10.1007/s10840-019-00587-y. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31313089.
122. Brachmann J, Sohns C, Andresen D, Siebels J, Sehner S, Boersma L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Schunkert H, Bänsch D, Dagher L, Zhao Y, Mahnkopf C, Wegscheider K, Marrouche NF. **Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial.** JACC Clin Electrophysiol. 2021 May;7(5):594-603. doi: 10.1016/j.jacep.2020.11.021. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33640355.
123. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Pehrson SM, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS; **MANTRA-PAF Investigators. Long-term efficacy of catheter ablation as first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome in a randomised clinical trial.** Heart 2017;103:368-376.
124. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmborg H, Raatikainen P, Lonnerholm S, Hoglund N, Mortsell D. **Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial.** JAMA 2019;321:1059-1068.
125. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Govari A, Anter E. **High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation: Biophysical Characterization.** JACC Clin Electrophysiol. 2018 Apr;4(4):467-479. doi: 10.1016/j.jacep.2017.11.018. Epub 2018 Feb 2. PMID: 30067486.

126. Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Leshem E, Buxton AE, Nakagawa H, Anter E. **High-power and short-duration ablation for pulmonary vein isolation: Safety, efficacy, and long-term durability.** *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018 Sep;29(9):1287-1296. doi: 10.1111/jce.13651. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29846987.
127. Ali-Ahmed F, Goyal V, Patel M, Orelaru F, Haines DE, Wong WS. **High-power, low-flow, short-ablation duration-the key to avoid collateral injury?** *J Interv Card Electrophysiol* 2019;55: 9–16.
128. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. **Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up.** *Circulation.* 2010 Dec 7;122(23):2368-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806. Epub 2010 Nov 22. PMID: 21098450.
129. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, Saguner AM, Metzner A, Rillig A, Wohlmuth P, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Riedl J, Sohns C, Mathew S, Kuck KH, Ouyang F. **Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation.** *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Feb;11(2):e005250. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005250. PMID: 29449353.
130. Hussein A, Das M, Chaturvedi V, Asfour IK, Daryanani N, Morgan M, Ronayne C, Shaw M, Snowdon R, Gupta D. **Prospective use of Ablation Index targets improves clinical outcomes following ablation for atrial fibrillation.** *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017 Sep;28(9):1037-1047. doi: 10.1111/jce.13281. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28639728.
131. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Urbanek L, Tohoku S, Bologna F, Angelkov L, Garvanski I, Tsianakas N, Konstantinou A, Trolese L, Weise F, Perrotta L, Chun KRJ. **Ablation index-guided 50 W ablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: Procedural data, lesion analysis, and initial results from the FAFA AI High Power Study.** *J*



- Cardiovasc Electrophysiol. 2019 Dec;30(12):2724-2731. doi: 10.1111/jce.14219. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31588620.
132. 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.
133. Kottmaier M, Popa M, Bourier F, Reents T, Cifuentes J, Semmler V, Telishevska M, Otgonbayar U, Koch-Büttner K, Lennerz C, Bartkowiak M, Kornmayer M, Rousseva E, Brkic A, Grebmer C, Kolb C, Hessling G, Deisenhofer I. **Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation.** Europace. 2020 Mar 1;22(3):388-393. doi: 10.1093/europace/euz342. PMID: 31872249.
134. Winkle RA, Mohanty S, Patrawala RA, Mead RH, Kong MH, Engel G, Salcedo J, Trivedi CG, Gianni C, Jais P, Natale A, Day JD. **Low complication rates using high power (45-50 W) for short duration for atrial fibrillation ablations.** Heart Rhythm. 2019 Feb;16(2):165-169. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.11.031. PMID: 30712645.
135. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, Vijgen JM, Bulava A, Duytschaever MF, Martinek M, Natale A, Knecht S, Neuzil P, Pürerfellner H. **Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial.** JACC Clin Electrophysiol. 2019 Jul;5(7):778-786. doi: 10.1016/j.jacep.2019.04.009. Epub 2019 May 8. PMID: 31320006.
136. Richard Tilz R, Sano M, Vogler J, Fink T, Saraei R, Sciacca V, Kirstein B, Phan HL, Hatahet S, Delgado Lopez L, Traub A, Eitel C, Schlüter M, Kuck KH, Heeger CH. **Very high-power short-duration temperature-controlled ablation versus conventional power-controlled ablation for pulmonary vein isolation: The fast and furious - AF study.** Int J Cardiol Heart Vasc.

2021 Jul 26;35:100847. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100847. PMID: 34381869; PMCID: PMC8333145.

137. Wielandts JY, Almorad A, Hilfiker G, Gillis K, Haddad ME, Vijgen J, Berte B, Le Polain de Waroux JB, Tavernier R, Duytschaever M, Knecht S. **Biosense Webster's QDOT Micro™ radiofrequency ablation catheter.** *Future Cardiol.* 2021 Aug;17(5):817-825. doi: 10.2217/fca-2021-0002. Epub 2021 May 12. PMID: 33977776.
138. Della Rocca DG, Di Biase L, Mohanty S, Trivedi C, Gianni C, Romero J, Tarantino N, Magnocavallo M, Bassiouny M, Natale VN, Mayedo AQ, Macdonald B, Lavallo C, Murtaza G, Akella K, Forleo GB, Al-Ahmad A, Burkhardt JD, Gallinghouse GJ, Sanchez JE, Horton RP, Viles-Gonzalez JF, Lakkireddy D, Natale A. **Targeting non-pulmonary vein triggers in persistent atrial fibrillation: results from a prospective, multicentre, observational registry.** *Europace.* 2021 Dec 7;23(12):1939-1949. doi: 10.1093/europace/euab161. PMID: 34417816.