

INDICE

I	FIBRILLAZIONE ATRIALE	1
I.1	DEFINIZIONE	1
I.2	EPIDEMIOLOGIA	1
I.3	FATTORI DI RISCHIO	2
I.3.1	<i>Fattori di rischio modificabili</i>	2
I.3.2	<i>Non modificabili</i>	3
I.4	CLASSIFICAZIONE	4
I.5	FISIOPATOLOGIA E PATOGENESI	4
I.5.1	<i>Innesco</i>	5
I.5.2	<i>Mantenimento</i>	5
I.5.3	<i>Progressione</i>	6
I.6	CLINICA	7
I.7	DIAGNOSI	7
I.8	TERAPIA	8
I.8.1	<i>A - Avoid Stroke</i>	9
I.8.2	<i>B- Better Symptoms management</i>	11
I.8.3	<i>C- Cardiovascular and other comorbidities</i>	13
II	ABLAZIONE TRANSCATETERE	15
II.1	TECNICA	15
II.2	PROCEDURA	18
III	STUDIO CLINICO	20
III.1	INTRODUZIONE	20
III.2	CATETERE ABLATORE <i>QDOT Micro</i>TM	20
III.3	CATETERE ABLATORE <i>TACTIFLEX</i>TM <i>SE</i>TM	20
III.4	OBIETTIVO	21

III.5	MATERIALI E METODI	21
	<i>III.5.1 Popolazione dello studio</i>	21
	<i>III.5.2 Procedura</i>	22
	<i>III.5.3 Analisi Statistica</i>	26
III.6	RISULTATI	27
	<i>III.6.1 Popolazione</i>	27
	<i>III.6.2 Procedura</i>	28
	<i>III.6.3 Outcomes</i>	28
III.7	DISCUSSIONE	29
	<i>III.7.1 Limiti</i>	33
III.8	CONCLUSIONI	33
IV	BIBLIOGRAFIA	34

ABBREVIAZIONI

ABC *Atrial Fibrillation Care*

AI *Ablation Index*

BMI *Body Mass Index*

CF *Contact Force*

cPAP *Continuous positive airway*

cTnT-hs *Troponin T – High sensitivity*

DOACs *Direct Oral Anticoagulant*

ECG *Elettrocardiogramma*

FA *Fibrillazione Atriale*

HPSD *High Power Short Duration*

INR *International Normalized Ratio*

NTpro-BNP *proormone n-terminale del peptide natriuretico*

OSAS *Sindrome delle apnee ostruttive del sonno*

PV *Pulmonary Veins*

PVI *Pulmonary Vein Isolation*

RM *Risonanza Magnetica*

TAO *Terapia Anticoagulante*

TC *Tomografia computerizzata*

TEE *Ecografia Transesofagea*

vHPSD *Very High Power Short Duration*

VKA *Vitamin K antagonis*

I FIBRILLAZIONE ATRIALE

I.1 DEFINIZIONE

La fibrillazione atriale è una tachiaritmia sopraventricolare, caratterizzata da attivazione elettrica rapida e incoordinata degli atri, e conseguente contrazione inefficace delle camere atriali. Si diagnostica tramite elettrocardiogramma che evidenzia le sue caratteristiche:

- Irregolare intervallo tra due onde R;
- Assenza delle onde P che precedono il complesso QRS;
- Attivazione atriale irregolare visibile come piccole deflessioni sull'isoelettrica, definite come onde f; ¹

La FA è il disturbo del ritmo cardiaco più diffuso nella popolazione mondiale, con un elevato impatto sulla qualità e aspettativa di vita del paziente. ^{2,3}Questo è dovuto alla sua mortalità e alle sue potenziali complicanze: l'alterata contrazione atriale, infatti, favorisce la formazione di trombi a livello dell'auricola dell'atrio sinistro, portando ad elevato rischio di ictus cardio-embolico sistemico, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca. Quest'ultima complicanza è dovuta al fatto che l'attività elettrica disorganizzata degli atri trasmette molteplici impulsi a livello del nodo atrioventricolare che funge però da "filtro", e permette il passaggio solo di alcuni impulsi ai ventricoli, che a loro volta si contraggono in maniera irregolare, e dal fatto che le contrazioni atriali sono inefficaci con ridotto passaggio di sangue in ventricolo. Questa contrazione irregolare e rapida delle camere cardiache può determinare una riduzione del volume di sangue espulso a ogni sistole, dando così un alterato apporto ematico a tutti gli organi, a volte generando sintomi e segni di scompenso cardiaco.

I.2 EPIDEMIOLOGIA

La fibrillazione atriale è la più comune aritmia diagnosticata negli adulti, con una prevalenza mondiale di 43,6 milioni di persone nel 2016. ¹ In Europa, la FA prevalente nel 2010 era di circa 9 milioni tra gli individui di età superiore ai 55 anni, e si prevede che raggiungerà i 14 milioni entro il 2060. ^{4 5} Si parla infatti di epidemia globale ⁶ in quanto l'aumento della prevalenza e dell'incidenza nel mondo è giustificata anche dall'invecchiamento della popolazione e dall'aumento della sopravvivenza con malattie

croniche. ⁴Il rischio di fibrillazione atriale è di 1 su 3 individui, e questo rischio è maggiore negli uomini, di età superiore a 55 anni rispetto alle donne, ed è maggiore nei caucasici rispetto ai non caucasici. La FA si associa ad elevata morbilità e mortalità, quindi ha un importante impatto socio economico per le sue potenziali complicanze, che determinano un carico significativo del paziente, della sanità pubblica e dell'economia sanitaria, ¹ si stima infatti che il 2,5% della spesa sanitaria annuale italiana sia legata alla FA, e dipende dall'ospedalizzazione. ⁷

I.3 FATTORI DI RISCHIO

È ormai noto che la genesi della FA richiede un substrato atriale vulnerabile, e che la formazione e la composizione di questo substrato può variare a seconda delle condizioni di comorbilità, della genetica, del sesso e di altri fattori. Studi basati sulla popolazione hanno identificato numerosi fattori che modificano il substrato atriale e aumentano la suscettibilità alla fibrillazione atriale. ⁸

I.3.1 Fattori di rischio modificabili

- Ipertensione Arteriosa; spesso queste due patologie coesistono, non solo perché l'ipertensione arteriosa aumenta l'incidenza di nuova insorgenza di fibrillazione atriale, ma anche perché queste due entità condividono fattori di rischio e condizioni comuni che aumentano l'incidenza di entrambi. L'ipertensione arteriosa cronica determina delle caratteristiche patologiche nel cuore, come ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica, che causano un aumento di pressione telediastolica del ventricolo sinistro, con conseguente aumento di pressione e di volume dell'atrio sinistro. Il rimodellamento atriale è associato a una conduzione atriale più lenta ed eterogenea e a un aumento della dispersione della conduzione inter e intra atriale. Inoltre, l'aumento della massa atriale sinistra supporta più circuiti di rientro. ^{9 10}
- Ridotta attività fisica e stile di vita sedentario; l'incidenza di fibrillazione atriale aumenta nei pazienti che non fanno attività fisica, inoltre l'attività fisica da lieve a moderata riduce il rischio di recidiva dopo ablazione. ^{11 12}
- Fumo e uso eccessivo di alcool; ^{13 14}
- Obesità; il BMI è un fattore predittivo di FA di nuova insorgenza e l'obesità è strettamente legata al rischio di fibrillazione atriale, in quanto causa dilatazione atriale, fibrosi, infiltrazione di tessuto adiposo epicardico, tutte condizioni che

alterano le proprietà elettrofisiologiche del substrato atriale. Inoltre l'obesità è una condizione infiammatoria sistemica cronica, che favorisce l'insorgenza e il mantenimento della FA^{11 15}

- Diabete mellito;^{16 17} fattore di rischio indipendente per fibrillazione atriale,
- Iperlipidemia;
- Apnea notturna ostruttiva; Il legame con la Fibrillazione Atriale sembra essere l'ipossia, con i picchi di attività simpatica e l'ipertensione arteriosa caratteristici di questa condizione clinica;⁸¹⁸
- Iperteroidismo;¹⁹
- Cardiopatia ischemica,²⁰ valvulopatie mitraliche²¹, cardiomiopatia ipertrofica e dilatativa;²²

Fortunatamente, molti di questi fattori scatenanti della FA sono potenzialmente reversibili e l'evidenza emergente sostiene che affrontare questi rischi modificabili può essere efficace per la prevenzione primaria e secondaria della FA;²³ è quindi auspicabile l'inclusione della modifica dei fattori di rischio come quarto pilastro della gestione della FA.^{23 24}

1.3.2 Non modificabili

- Genetica; La precoce osservazione che una storia familiare di FA aumenta il rischio di FA ha suggerito un probabile fattore ereditario nello sviluppo della malattia. Mediante analisi di linkage sono stati mappati diversi loci responsabili di Fibrillazione Atriale. Alcuni di questi loci codificano per subunità dei canali del potassio (KCNQ1, KCNE2, KCNJ2 e KCNH2).²⁵Tutte le mutazioni note sono associate a un guadagno di funzione delle correnti di potassio di ripolarizzazione, con conseguente accorciamento della durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario atriale, che facilitano più circuiti di rientro nella FA.²⁶
- Età avanzata; sicuramente il fattore di rischio più importante fra tutti;²⁷
- Sesso maschile; L'incidenza di FA aggiustata per età è più alta negli uomini rispetto alle donne nelle popolazioni nordamericane ed europee.²⁷
- Ascendenza europea;²⁷

I.4 CLASSIFICAZIONE

La classificazione tradizionale della FA, secondo le ultime linee guida ESC 2020, si basa sulla durata, sulla presentazione e sulla risoluzione spontanea, associata anche alla clinica, e permette di classificare la fibrillazione atriale in 5 tipi: ¹

- Prima diagnosi di Fibrillazione Atriale; FA mai diagnosticata prima, indipendentemente dalla sua durata o dalla presenza/gravità dei sintomi correlati all'aritmia.
- Fibrillazione Atriale Parossistica; FA che termina spontaneamente, o con intervento, entro 7 giorni dall'esordio; il più delle volte si risolve entro 48h.
- Fibrillazione Atriale Persistente; FA continuamente sostenuta per più di 7 giorni, o terminata dalla cardioversione (farmacologica o elettrica) dopo più di 7 giorni; non è autoterminante.
- Fibrillazione Atriale Persistente di lunga durata; FA continua di durata >12 mesi, per cui si decide di adottare una strategia di controllo del ritmo.
- Fibrillazione Atriale Permanente; FA accettata dal paziente e dal medico, non verranno intrapresi ulteriori tentativi di ripristinare/mantenere il ritmo sinusale. La FA permanente rappresenta un atteggiamento terapeutico del paziente e del medico piuttosto che un inerente fisiopatologico attributo della FA, e il termine non dovrebbe essere usato nel contesto di una strategia di controllo del ritmo con farmaci antiaritmici terapia o ablazione della fibrillazione atriale. Se si adottasse una strategia di controllo del ritmo, l'aritmia verrebbe riclassificata come "FA persistente di lunga data".

I.5 FISIOPATOLOGIA E PATOGENESI

Sappiamo che la Fibrillazione Atriale insorge nel contesto di un substrato atriale vulnerabile e modificato, anche in assenza di anomalie strutturali o elettrofisiologiche note, ma associato a condizioni di comorbidità che ne modificano le caratteristiche strutturali e istopatologiche.²⁸ Nel contesto delle basi elettrofisiologiche della genesi della fibrillazione atriale si individuano tre principali componenti: l'innescò dell'aritmia, il mantenimento dell'aritmia e la progressione verso forme più sostenute (ad esempio l'evoluzione di una FA parossistica in una FA persistente). La fibrillazione atriale è definita infatti una malattia ad evoluzione progressiva.²⁹

1.5.1 Innesco

L'ipotesi prevalente per quanto riguarda la genesi della FA è quella per cui, su un substrato atriale alterato, si genera attività elettrica ectopica a scarica rapida, e onde di rientro favorite dallo stesso substrato atriale vulnerabile. Il primo ad identificare il focus ectopico da cui parte la FA è stato Haïssaguerre insieme ai suoi colleghi; questo si trova livello dei manicotti di miociti, presenti a livello degli osti delle vene polmonari, in pazienti con FA parossistica; da lì l'intuizione di eliminare questi foci ectopici tramite l'ablazione, riducendo il carico di FA, e dimostrando il loro ruolo nella genesi dell'aritmia.³⁰ Il potenziale aritmogeno di questi miociti è dato dal ridotto periodo refrattario delle cellule in questa sede, e dall'architettura stessa del tessuto, formato da fibre che cambiano direzione in maniera improvvisa.³¹ Inoltre trigger di attività elettrica ectopica sono stati descritti anche in altre sedi oltre che nelle vene polmonari: muscolatura del seno coronarico, auricola atriale sinistra, vena cava superiore, parete libera posteriore dell'atrio sinistro e cresta terminale; questi foci ectopici sono presenti soprattutto in pazienti con FA avanzata o pazienti già sottoposti ad ablazione transcateretere.³² Le basi molecolari per il trigger delle vene polmonari sono state inizialmente attribuite ad un anormale transito del calcio (si parla di Early Afterdepolarization e Delayed Afterdepolarization). Un rilascio diastolico spontaneo di Calcio dal reticolo sarcoplasmatico attiva una corrente interna di sodio (Na⁺) attraverso lo scambiatore sodio-calcio, con conseguente depolarizzazione spontanea dei cardiomiociti.³³

1.5.2 Mantenimento

Per l'innescamento della Fibrillazione Atriale è fondamentale il trigger, ma per il mantenimento dell'aritmia è altrettanto importante l'alterato substrato atriale. Le anomalie strutturali, architetturali ed elettrofisiologiche degli atri promuovono la perpetuazione della Fibrillazione Atriale stabilizzando il meccanismo di rientro, che può avvenire secondo due ipotesi dominanti: quella dei rotori rientranti (*spiral wave*)^{34 35} e quella delle multiple onde indipendenti (*leading circle*).^{35 8} I progressi nel mappaggio elettrofisiologico e nelle tecniche ablativo hanno prodotto prove crescenti a favore del primo meccanismo, ovvero quello dei rotori rientranti.³⁶ Dati recenti supportano una terza ipotesi: l'ipotesi del doppio strato, suggerendo che anche una dissociazione elettrica degli strati epicardici ed endocardici possa facilitare il rientro. Per il mantenimento del rientro funzionale, il fronte di propagazione dell'onda deve completare un movimento circolare in un periodo di

tempo sufficientemente lungo tale da consentire al tessuto atriale all'interno di quel circuito di recuperare l'eccitabilità (tale periodo di tempo è chiamato periodo refrattario effettivo (PREI).

Pertanto, una velocità di conduzione lenta e un PRE breve promuovono il rientro: entrambi riducono la dimensione della lunghezza d'onda aumentando la probabilità che si verifichino più circuiti rientranti simultanei e di conseguenza la perpetuazione della FA. Le alterazioni elettriche che si verificano a livello del tessuto atriale, come conseguenza della FA, vengono chiamate “rimodellamento elettrico”, e consistono in un progressivo accorciamento del periodo refrattario effettivo e in un rallentamento della velocità di conduzione degli impulsi, aumentando la facilità con cui la FA si innesca, e riducono l'efficacia delle strategie per il ripristino del ritmo sinusale: concetto di FA che genera FA. Questi cambiamenti molecolari ed istologici consistono in modifiche del flusso ionico tra cui una downregulation delle correnti del calcio che comporta una riduzione del periodo refrattario o un aumento delle correnti uscenti di potassio, che determina una ripolarizzazione accelerata e iperpolarizzazione delle cellule atriali, come nella FA familiare.⁸ Al rimodellamento atriale elettrico si associa anche quello anatomico, caratterizzato da anomalie del miocardiocita, alterazioni fibrotiche e alterazioni della matrice interstiziale, determinando sia un rallentamento della velocità di conduzione sia un accorciamento del PRE. Pertanto, indipendentemente dalle tre teorie, risulta evidente come le alterazioni anatomiche ed elettriche giochino un ruolo fondamentale nel mantenimento della FA, una volta che l'aritmia si è instaurata, e che lo sviluppo e la caratterizzazione di un substrato atriale vulnerabile è un fattore di rischio specifico per la predisposizione alla Fibrillazione Atriale.²⁸³⁷

1.5.3 Progressione

La storia naturale di questa è aritmia è verso forme più sostenute e durature, promossa sia da meccanismi correlati all'invecchiamento, sia da patologie cardiovascolari compresenti (come scompenso cardiaco, valvulopatia mitralica, ipertensione arteriosa, fibrosi data da cardiopatia ischemica)^{29 38}, e da condizioni associate alla Fibrillazione Atriale, come il rimodellamento anatomico dato dall'aritmia stessa, e modificazioni della durata del potenziale d'azione e del periodo refrattario.^{39 40} È necessario tuttavia chiarire che la progressione della Fibrillazione Atriale verso forme persistenti, persistenti long standing

o addirittura permanenti, per quanto sia la tendenza, non è la regola, in quanto alcune forme possono restare parossistiche anche per decenni.²⁹

I.6 CLINICA

Il riconoscimento precoce della FA può essere un problema, a causa della natura spesso silente di questo disturbo del ritmo. Infatti circa un terzo dei pazienti con questa aritmia non sono consapevoli della presenza di FA. Pertanto è emerso il termine fibrillazione atriale silente (SAF), che si riferisce al verificarsi, e al rilevamento tramite l'ECG, di episodi asintomatici subclinici di FA parossistica. Mentre i pazienti con fibrillazione atriale sintomatica vengono solitamente scoperti dall'attenzione medica a seguito di sintomi associati a disturbi emodinamici, sfortunatamente la SAF può essere rilevata solo dopo le complicanze più gravi, come l'ictus ischemico o l'insufficienza cardiaca. Un rilevamento molto più precoce della FA potrebbe consentire l'introduzione tempestiva di terapie per proteggere i pazienti non solo dalle conseguenze dell'aritmia, ma anche dalla progressione della FA, da una condizione facilmente trattabile a un problema completamente refrattario.⁴¹ Nei pazienti con FA sintomatica i sintomi più frequenti sono dispnea, affaticamento e palpitazioni,⁴² insieme ad intolleranza allo sforzo fisico, dolore toracico, episodi di lipotimia e sincope, fino anche a condizioni di instabilità emodinamica, con un'importante riduzione della qualità della vita del paziente.⁴³ Inoltre i pazienti possono presentarsi direttamente con complicanze, quali morte per insufficienza cardiaca, ictus cardio embolico, scompenso cardiaco, demenza vascolare.⁴⁴ La FA è anche associata a morbilità psicologica, con aumento di ansia e depressione tra questi pazienti.⁴⁵

I.7 DIAGNOSI

Per la diagnosi di FA sono necessari almeno 30 secondi di tracciato elettrocardiografico caratteristico di fibrillazione atriale, caratterizzato da irregolarità degli intervalli RR, e dalla assenza di onde P. Talvolta si osservano oscillazioni basali a bassa ampiezza, definite come onde f o di fibrillazione, con una frequenza di 400-600 bpm e variabili in distribuzione e ampiezza; la frequenza ventricolare in assenza di farmaci ad effetto dromotropo negativo si aggira intorno ai 140-160 bpm.² In alcuni pazienti le onde di fibrillazione sono troppo piccole, in questo caso la diagnosi si basa sul ritmo ventricolare irregolare. Essendo la FA associata a rischio cardiovascolare, sia per quanto riguarda la genesi e il mantenimento dell'aritmia, sia perché può essere a sua volta una causa di eventi

cerebrovascolari o sistemici, è opportuno nel percorso diagnostico del paziente effettuare una valutazione cardiovascolare completa. Quindi l'ECG a 12 derivazioni è fondamentale non solo per stabilire la diagnosi, ma anche per valutare la frequenza ventricolare, riscontrare condizioni di ischemia cardiaca, difetti di conduzione, sovraccarico ventricolare sx o cardiopatia strutturale. A questo è utile aggiungere anche una valutazione ecografica transtoracica per la valutazione della cinetica cardiaca del ventricolo e dell'atrio. Comunque il paziente con FA può essere un paziente con un'ampia varietà di manifestazioni, dall'assenza di sintomi a sintomi invalidanti; per cui insieme alla diagnosi, per scegliere la giusta terapia per il controllo del ritmo, bisogna conoscere la severità dei sintomi, da indagare con l'anamnesi, attraverso la EHRA symptom scale⁴⁶, e capire se quella manifestazione è correlata all'aritmia o a condizioni concomitanti sottostanti.⁴⁷ Nella scala sintomatologica vengono presi in considerazione i sei sintomi più frequenti (palpitazioni, vertigini, astenia, dispnea, dolore toracico e ansietà) e l'associazione di questi con la riduzione della qualità della vita del paziente, generando cinque categorie di pazienti, da quello asintomatico e quello con importante limitazione delle attività quotidiane. In determinati pazienti è possibile proseguire il percorso diagnostico con ulteriori indagini come: 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 il grado di fibrosi atriale, e aiutare nel processo decisionale terapeutico.^{1 48}

I.8 TERAPIA

Data la natura poliedrica della fibrillazione atriale, è stato promosso il concetto di cura integrata, con lo scopo di migliorare gli esiti del paziente, la diagnosi di fibrillazione atriale e la consapevolezza della malattia. La gestione integrata del paziente con fibrillazione atriale richiede un coordinamento multidisciplinare, composto da figure professionali in base alle esigenze del singolo paziente e della disponibilità locale dei servizi. Una strategia semplice per la cura integrata è il percorso "Atrial fibrillation Better Care",⁴⁹ che aiuta anche a ricordare ai medici, a tutti i livelli sanitari e tra le diverse specialità, semplici passaggi decisionali nella gestione del paziente con fibrillazione

atriale. La gestione integrata dell'assistenza secondo il percorso ABC ha portato a un tasso significativamente inferiore di CVE, a un minor rischio di morte per tutte le cause, di ictus/sanguinamento maggiore/morte cardiovascolare, ⁵⁰primo ricovero ospedaliero, e minori costi sanitari, ^{51,52}suggerendo un chiaro vantaggio di un approccio olistico per ottimizzare la gestione dei pazienti con FA. Fondamentale è il coinvolgimento e la condivisione del processo decisionale con il paziente, rispettando valori, preferenze e obiettivi, spiegando l'importanza del trattamento nella prevenzione dell'ictus, il rischio di morte e complicanze, ma anche di sanguinamento, e il controllo del ritmo e della frequenza nel paziente. L'educazione del paziente alla FA e la conoscenza della sua gestione è fondamentale, soprattutto per aumentare nel paziente l'aderenza alla terapia e per promuovere le modifiche nello stile di vita. Vediamo ora in dettaglio il percorso ABC della gestione terapeutica del paziente con fibrillazione atriale.

1.8.1 A - Avoid Stroke

Evitare l'ictus è la principale priorità nella gestione di questo tipo di paziente, in quanto è una delle complicanze più frequenti e quella con più elevata mortalità e morbilità nel paziente con fibrillazione atriale. La prevenzione dell'ictus viene fatta con farmaci anticoagulanti, come gli antagonisti della vitamina K (VKA, come il Warfarin) o più recentemente con anticoagulanti orali non VKA (DOAC), che si sono rivelati più sicuri rispetto al Warfarin, anche se questo resta un farmaco ancora largamente usato in molti paesi. ⁵³ Nella prevenzione dell'ictus si può seguire un approccio graduale definito Birmingham-3-step ¹: siccome il rischio di ictus nella FA non è omogeneo, e dipende da vari fattori di rischio, la prima cosa da fare è stratificare i pazienti in base al rischio di trombo embolismo, usando delle formule che prendano in considerazione i fattori di rischio più comuni, come ad esempio il CHA(2)DS(2)VASC ⁵⁴; quindi il primo passo è identificare i pazienti a basso rischio (punteggio di 0 per gli uomini e di 1 per le donne) che non richiedono terapia. Con l'aggiunta anche solo di un fattore di rischio aumenta il rischio di morte e di ictus, per cui nel secondo step, se necessario, è importante prescrivere una terapia anticoagulante orale (OAC), sia come VKA, con controllo anticoagulante di buona qualità tramite Tempo nel Range Terapeutico (TTR) che deve essere >65/70%, che come DOAC.

Tornando al CHA(2)DS(2)VASC, il punteggio risultante da questo score è uno strumento medico usato per guidare nel trattamento della fluidificazione del sangue nei pazienti con FA, che possono avere un rischio più o meno importante di ictus. Si tratta di un acronimo dei diversi fattori di rischio, a cui viene associato un punteggio, e che aumentano il rischio di tromboembolismo:

- C= insufficienza cardiaca congestizia (1 punto)
- H= ipertensione arteriosa (1 punto)
- A= età > 75 anni (2 punti)
- D= diabete mellito (1 punto)
- S= precedente ictus, tia o tromboembolia (2 punti)
- V= vasculopatia (1 punto)
- A= età tra 64-75 anni (1 punto)
- SC= sesso femminile (1 punto)

Allo stesso tempo, durante il trattamento con anticoagulanti, bisogna monitorare il rischio di sanguinamento che, al pari del rischio di ictus, è disomogeneo tra i pazienti, e dipende da diversi fattori. Si raccomanda l'uso di un punteggio di rischio di sanguinamento convalidato, come il punteggio HAS-BLED, per aiutare a identificare i pazienti ad alto rischio (punteggio HAS-BLED ≥ 3)⁵⁵ per revisioni o follow-up più frequenti e per affrontare i fattori di rischio modificabili.

Il mnemonico HAS-BLED sta per:

- H= ipertensione (1 punto)
- A= anormale funzionalità epatica o renale (1 o 2 punti)
- S= precedente stroke o tia (1 punto)
- B= sanguinamenti (1 punto)
- L= INR labile (1 punto)
- E= età > 75 anni (1 punto)
- D= uso di droghe o alcool (1 o 2 punti)

Nel terzo step del Birmingham-3-step si decide il tipo di anticoagulante. I DOAC sono ora l'opzione preferita in molte linee guida. In molti sistemi sanitari, tuttavia, gli VKA sono ancora ampiamente utilizzati, ma è necessario raggiungere un buon TTR. Il TTR

può essere influenzato da molti fattori; il più comune di questi fattori è stato utilizzato per formulare il punteggio SAME-TT 2 R 2. Un paziente con un punteggio SAME-TT 2 R 2 >2 ha meno probabilità di ottenere un buon TTR. Questi pazienti dovrebbero essere identificati per garantire controlli più regolari con INR, istruzione o consulenza. In alternativa, questi pazienti possono essere avviati con un DOAC fin dall'inizio, senza una "prova con warfarin", poiché quest'ultimo approccio può predisporre i pazienti a un eccesso iniziale di tromboembolia a causa di un'anticoagulazione subottimale. Con un punteggio SAME-TT 2 R 2 di 0-2, è più probabile che un paziente raggiunga un buon TTR e un AVK può essere preso in considerazione. Pertanto, il punteggio SAME-TT 2 R 2 aiuta a decidere se prescrivere un AVK o un DOAC. La promozione di questo approccio tra i medici di base locali ha aumentato la consapevolezza della prevenzione dell'ictus e migliorato la prescrizione appropriata di OAC. ¹

1.8.2 B- Better Symptoms management

Esistono due approcci nel trattamento sintomatico della fibrillazione atriale: uno è il ripristino e mantenimento del ritmo sinusale, attraverso la cardioversione farmacologica e/o elettrica, il trattamento con farmaci antiaritmici e l'ablazione transcatetere o chirurgica; l'altro è l'uso di farmaci per il controllo della frequenza. In entrambi gli approcci si raccomanda l'associazione con farmaci anticoagulanti.

1.8.2.1 Controllo della frequenza

Per migliorare i sintomi spesso è sufficiente il controllo della frequenza cardiaca; ⁵⁶l'obiettivo della terapia, ovvero il target di frequenza cardiaca, non è chiaro; questo è emerso in seguito a diversi studi, tra cui RACE II, che ha riportato che un controllo rigoroso della frequenza cardiaca (FC a riposo < 80 bpm) e uno indulgente (FC < 110 bpm) hanno la stessa efficacia in termini di morbilità e mortalità, ⁵⁷inoltre il rigore del controllo della frequenza cardiaca non influenza la qualità della vita, e la seconda è anche più facile da ottenere.⁵⁸ Il controllo della frequenza è ciò che determina una riduzione della sintomatologia, un miglioramento della qualità della vita e un aumento della sopravvivenza, rispetto al controllo del ritmo, per cui con questa terapia aumentano i vantaggi e si riducono gli effetti collaterali dati dagli anti aritmici. La frequenza viene controllata tramite l'utilizzo di farmaci quali:

- Beta-bloccanti; sono farmaci di prima linea (bisoprololo, metoprololo, nebivololo, atenololo);
- Bloccanti del canale del calcio non diidropiridinici, come verapamil e diltiazem;
- Digossina; usata in combinazione con i beta bloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta; ⁵⁹
- Amiodarone; è il farmaco di seconda scelta nei pazienti che non hanno controllo del ritmo con terapia combinata e che non sono qualificati per l'ablazione del nodo atrioventricolare. Si è visto efficace ed emodinamicamente ben tollerato per via endovenosa nel controllo acuto della frequenza cardiaca nei pazienti critici che sviluppano tachiaritmie atriali con risposta ventricolare rapida refrattarie al trattamento convenzionale. ⁶⁰

L'opzione terapeutica non farmacologica per il controllo della frequenza nei pazienti refrattari alla terapia è l'ablazione del nodo atrioventricolare con impianto di pacemaker.

⁶¹

1.8.2.2 Controllo del ritmo

Si riferisce ai tentativi di ripristinare il ritmo sinusale con un approccio di terapie combinate, tra cui cardioversione, farmaci antiaritmici e ablazione transcatetere, sempre associate al controllo della frequenza, terapia anticoagulante e terapia profilattica cardiovascolare completa. Lo scopo è sempre quello di migliorare i sintomi, la qualità della vita nei pazienti sintomatici, e ridurre la progressione della fibrillazione atriale, in quanto anche se non vi sono solide evidenze sul vantaggio in termini di outcomes, è bene prendere in considerazione la terapia per il controllo del ritmo in quei pazienti a rischio di progressione. ¹ Inoltre si è visto come il rischio e il tasso di progressione fosse minore con il trattamento del ritmo sinusale rispetto alla frequenza. Il ripristino del ritmo sinusale viene effettuato con cardioversione, la quale può essere elettrica o farmacologica. Quella farmacologica è una tecnica elettiva⁶², che prevede l'utilizzo di farmaci antiaritmici, in pazienti emodinamicamente stabili. La cardioversione farmacologica è più efficace nella FA di recente insorgenza, quindi può essere indicata come terapia di attesa e sorveglianza, principalmente nelle prime 24 h, in quanto la sua efficacia nel ripristino del ritmo sinusale è massima nelle prime 48h. I farmaci utilizzati sono:

- 1- Flecainide, e altri antiaritmici di gruppo Ic, indicati nei pazienti senza significativa ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), disfunzione sistolica del ventricolo sinistro o cardiopatia ischemica. ⁶³
- 2- Amiodarone ev, indicato nei pazienti con scompenso cardiaco, riesce a rallentare la frequenza cardiaca in meno di 12 ore, ma ha un effetto modesto e limitato;⁶⁴
- 3- Il vernakalant per via endovenosa, è il farmaco a più rapida cardioversione, compresi i pazienti con insufficienza cardiaca lieve e cardiopatia ischemica, e la frequenza cardiaca⁶⁵
- 4- L'ibutilide è efficace nel convertire il flutter atriale (AFL) in ritmo sinusale.

Per quanto riguarda invece la cardioversione elettrica si utilizza un defibrillatore bifasico per il ripristino dell'onda sinusale, rispetto invece ad uno monofasico, in quanto molti studi hanno evidenziato una maggiore capacità di cardioversione della FA, che richiede una energia minore rispetto all'onda monofasica, e un numero minore di erogazioni. ⁶⁶

1.8.3 C- Cardiovascular and other comorbidities

Abbiamo visto che l'interazione tra diversi fattori di rischio, malattie cardiovascolari e uno stile di vita malsano, determinano un rimodellamento atriale/cardiomiopatia che predispone allo sviluppo della FA. Quindi fondamentale nel percorso ABC è l'identificazione e la gestione di malattie concomitanti e dei fattori di rischio, insieme al miglioramento dello stile di vita, tramite interventi mirati, con lo scopo di ridurre la progressione dell'aritmia e le recidive, e di prevenire eventi come ictus, insufficienza cardiaca, ospedalizzazioni, e mortalità. Le principali comorbidità da trattare sono l'ipertensione arteriosa, la coronaropatia, l'insufficienza cardiaca, il diabete mellito e le OSAS. L'ipertensione arteriosa è il più importante fattore eziologico da trattare, che aumenta di 1,7 volte il rischio di FA nella popolazione rispetto ai pazienti normotesi.⁶⁷ È così importante che la FA deve essere considerata come una manifestazione di danno d'organo da ipertensione arteriosa. Inoltre se non trattata aumenta anche il rischio di complicanze della FA, come ictus, sanguinamenti e insufficienza cardiaca. Il trattamento ha lo scopo di riportare i valori al di sotto di 130/80, in tutti i pazienti con FA, associata alla terapia anticoagulante. Per quanto riguarda il Diabete Mellito questo è un fattore di rischio indipendente per FA, soprattutto nei pazienti giovani, e la prevalenza di FA è due volte superiore nei pazienti con DM, sia di tipo 1 che di tipo 2, rispetto ai pazienti con un

normale controllo glicemico. L'aumentata prevalenza è favorita dalla disfunzione autonoma, e il rischio aumenta con l'aumentare delle complicanze microvascolari. Un controllo ottimale multidisciplinare dell'emoglobina glicata nei pazienti con DM e FA prima dell'ablazione transcateretere è importante per ridurre il tasso di recidive di FA.⁶⁸ Le apnee ostruttive notturne sono un disturbo altamente prevalente nei pazienti con FA, scompenso cardiaco e ipertensione, e contribuisce all'insorgenza dell'aritmia attraverso dei meccanismi come: l'ipossia/ipercapnia notturna, la variazione della pressione intratoracica, lo squilibrio simpatico vagale, lo stress ossidativo e l'attivazione neuromorale. Le OSAS inoltre limitano il successo delle procedure, come ablazione transcateretere o cardioversione elettrica, in particolare nei pazienti che non usavano CPAP prima dell'intervento, che andavano quindi incontro a FA ricorrente.⁶⁹ Anche lo stile di vita del paziente deve essere rivisto, promuovendo interventi quali: la perdita del peso, in quanto l'obesità aumenta ulteriormente il rischio di stroke e di morte, oltre che di FA, e il rischio aumenta parallelamente all'aumento del BMI, mentre un peso fisiologico riduce le recidive e migliora la sintomatologia, riducendo anche il rischio cardiovascolare globale; la riduzione del consumo di alcol, che favorisce l'insorgenza di FA, tromboembolia, e rischio di sanguinamento nei pazienti che usano anticoagulanti⁷⁰; l'attività fisica, moderata, aerobica e abituale riduce il rischio di insorgenza di FA e recidive, mentre l'assenza totale di attività fisica o una attività fisica intensa cronica, di resistenza, soprattutto nei pazienti sopra i 50 anni può aumentarne il rischio.

II ABLAZIONE TRANSCATETERE

L'ablazione transcaterere per la fibrillazione atriale è una procedura che sta prendendo sempre più importanza nella pratica clinica, utilizzata nel mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti con FA parossistica e persistente, e nel miglioramento dei sintomi dati dall'aritmia, refrattari alla terapia farmacologica. Da molti studi ⁷¹⁻⁷³ emerge che l'ablazione transcaterere sembra essere più sicura e superiore ai farmaci anti aritmici in termini di qualità della vita, ma la scelta della terapia per il ripristino e mantenimento del ritmo sinusale deve essere presa insieme al paziente. ¹Questi studi hanno dimostrato anche che rispetto alla terapia medica non c'è una riduzione dell'esito primario, quale rischio di ictus, sanguinamento e morte per qualsiasi motivo, per questo motivo le indicazioni restano quelle della sintomatologia, non prevedendo l'utilizzo di questa strategia nei pazienti asintomatici. L'ablazione è raccomandata, in generale, come terapia di seconda linea dopo fallimento (o intolleranza) di AAD di classe I o di classe III o come prima linea in caso di tachicardiomiopatia (disfunzione ventricolare e scompenso cardiaco indotto da FA). Questa raccomandazione si basa sui risultati di più studi che mostrano la superiorità dell'ablazione transcaterere per FA rispetto agli AAD, in termini di libertà da aritmia ricorrente o miglioramento dei sintomi, esercizio fisico, e qualità della vita. ⁷¹⁻⁷³L'ablazione transcaterere può essere comunque presa in considerazione prima di farmaci anti aritmici nei pazienti con FA parossistica o in pazienti con FA persistente senza fattori di rischio di recidiva, e nei pazienti con FA persistente o parossistica e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta. Nei pazienti con FA persistente e un alto rischio di progressione la procedura ha esiti migliori quando eseguita nelle fasi iniziali di malattia. ¹

II.1 TECNICA

Si tratta di una procedura invasiva, utilizzata per trattare i disturbi del ritmo cardiaco non responsivi a terapia farmacologica. Alla base di questa tecnica ci sono gli studi di Haissaguerre et al., che nel 1998 hanno dimostrato la presenza di trigger spontanei o extrasistoli atriali a livello dei fasci di muscolatura delle vene polmonari, che causano gli episodi parossistici di FA.³⁰ La tecnica inizialmente prevedeva l'ablazione focale del focus trigger, che portava spesso alla stenosi della vena polmonare e a recidive, in quanto nella maggior parte dei casi erano coinvolte nella genesi della FA più di una vena

polmonare, che però non venivano isolate con questa tecnica. Per superare questi limiti dell'ablazione sono stati sviluppati cateteri multipolare mappanti, che hanno dimostrato la presenza di breakthrough dall'atrio sinistro, che se individuati consentono la disconnessione delle vene polmonari attraverso l'ablazione di segmenti con segnale di attivazione precoce,⁷⁴ evitando la complicità delle stenosi. Inoltre sempre per evitare questa complicità si è visto che l'ablazione poteva essere effettuata a 1-2 cm dagli osti. L'ablazione transcaterale consiste nell'introduzione all'interno del cuore, per via percutanea, di cateteri in grado di registrare segnali elettrici e di erogare energia. L'obiettivo dell'ablazione della FA è l'isolamento elettrico delle vene polmonari, sito in cui nel 90% dei casi sono localizzati foci responsabili dell'insorgenza della FA. Dentro all'atrio sinistro si vanno quindi a creare lesioni circolari intorno al loro ostio, 1-2 cm dagli osti, effettuate mediante la crioblazione o la radiofrequenza, che è l'energia più utilizzata. Nelle FA persistenti e persistenti di lunga durata, potrebbe essere necessaria una ablazione più estesa rispetto alle sole vene polmonari, come ad esempio a livello della parete posteriore dell'atrio sinistro, o l'ablazione di elettrogrammi frazionati complessi, l'ablazione di foci a carico della vena cava superiore, della muscolatura del seno coronarico, o all'ostio dell'auricola atriale sinistra. Questo perché nella FA persistente sono coinvolti trigger non associati solo alle vene polmonari, ed è la causa del minor successo rispetto all'ablazione della FA parossistica, che garantisce una libertà da FA a 1 anno dalla procedura nel 60-80% dei pazienti, contro il 40-60% dei pazienti liberi da malattia dopo un anno dall'ablazione, che hanno FA persistente long standing.²⁴ L'ablazione a radiofrequenza si effettua in contemporanea a sistemi di mappaggio elettroanatomico tridimensionale, in modo da creare una mappa tridimensionale sia della struttura anatomica dell'atrio che dei voltaggi per singola zona. Utilizzando la tecnologia di radiofrequenza un importante parametro di profondità e persistenza della lesione è la forza di contatto (CF), tramite la quale l'operatore può valutare la forza applicata all'interfaccia catetere-tessuto endocardico in tempo reale; questo feedback è importante perché permette di ottenere una maggior stabilità prevenendo un inadeguato contatto, e quindi una lesione non transmurale, ma evita anche un contatto eccessivo, minimizzando così le complicità meccaniche e termiche.^{75,76} Importante però è anche la potenza emessa dal catetere ablatore e il tempo di emissione, parametri che non vengono considerati con l'ablazione guidata da CF, e fondamentali nell'efficacia acuta e a lungo

termine delle lesioni. Questi parametri sono stati combinati in un unico indice adimensionale: l'indice di dimensione della lesione (LSI), che prevede con maggior precisione rispetto alla CF l'estensione delle lesioni del tessuto, e quindi la loro efficacia.^{77,78} Infatti il successo della procedura dipende dalla stabilità del catetere, persistenza della lesione del tempo e una profondità della lesione efficace e sicura.

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, si raffredda poi fino a circa -50° per 180-240s in modo da creare una lesione da raffreddamento che isola elettricamente la vena.⁷⁹

Gli studi FIRE AND ICE⁸⁰ hanno dimostrato che non c'è differenza significativa tra queste due tecniche in termini di sopravvivenza privi di aritmie e complicanze generali.

Per quanto riguarda le complicanze, ¹che si manifestano nel 4-14% dei pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere, esse sono:

- Perforazione/fistola esofagea (<0,5%)
- Evento tromboembolico periprocedurale (<1%)
- Tamponamento cardiaco (<1%)
- Stenosi delle vene polmonari (<1%)
- Paralisi persistente del nervo frenico (<1%)
- Complicanze vascolari (4%)

In conclusione, molti studi randomizzati controllati hanno dimostrato la superiorità del trattamento ablativo rispetto alla terapia con farmaci anti-aritmici, in particolare su outcomes come: sopravvivenza priva di aritmia e miglioramento della qualità della vita, mentre per il rischio di scompenso cardiaco, stroke e mortalità generale non esistono studi ampi che dimostrino questa superiorità.

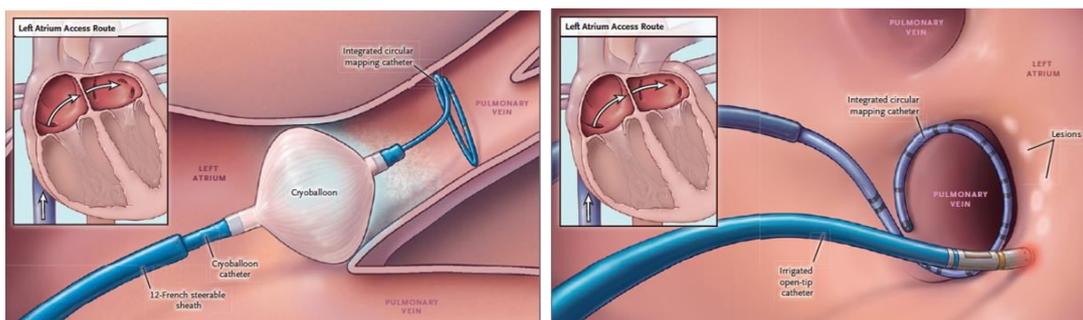


Figura 1: ablazione con crioablazione e ablazione a radiofrequenza

II.2 PROCEDURA

L'ablazione transcateretere delle vene polmonari viene effettuata in sala di elettrofisiologia, in sedazione ed anestesia locale del paziente, in modo da limitare il dolore e i movimenti del paziente, ma permettendogli comunque di comunicare eventuali disturbi durante la procedura. Prima di effettuare l'ablazione è importante controllare, tramite ecocardiografia transesofagea (TEE) che non vi siano trombi in atrio sinistro o in auricola, che rappresentano una controindicazione alla procedura in caso di inadeguata terapia anticoagulante procedurale o di FA persistenti. In caso di presenza di questi si rinvia la procedura fino a quando ad un successo TEE, dopo terapia anticoagulante, non verrà esclusa la presenza di trombi cardiaci. In alcuni casi prima dell'ablazione si studia l'anatomia cardiaca, fondamentale per il successo e la sicurezza del trattamento interventistico, attraverso la tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM) ed ecocardiografia. La procedura inizia con l'inserimento sotto guida ecografica, attraverso accessi venosi, molto spesso quelli femorali, degli introduttori, che consentiranno di introdurre i cateteri diagnostici e terapeutici. A livello cardiaco poi, sotto guida fluoroscopica, è necessario passare dall'atrio destro all'atrio sinistro, pungendo con ago di Brockenbrough al livello della porzione più sottile del setto, la fossa ovale membranosa. Attraverso la puntura transsettale si inseriscono poi in atrio sinistro il catetere mappante e quello ablatore. Il catetere mappante in atrio sinistro a questo punto registra in tempo reale il potenziale elettrico atriale endocavitario e, grazie a un software collegato, ricrea una rappresentazione tridimensionale dell'atrio, colorata in base al potenziale (da assenza totale, in rosso, a viola per massimo del potenziale captato). Questo permette di visualizzare in maniera più corretta le zone che richiedono l'ablazione a

livello del poligrafo, e di guidare quindi la procedura. Una volta evidenziate le regioni cardiache che ospitano il substrato aritmico, si applica energia termica per mezzo dell'ablatores, interrompendo il circuito elettrico responsabile dell'aritmia, risparmiando tessuto sano. L'ablazione inizia dal segnale più precoce, e le sedi di ablazione sono: circonferenza antrale delle vene polmonari, perimetro che unisce le vene polmonari e l'area di parete posteriore al suo interno, la linea istmica che raggiunge la mitrale. L'efficacia della lesione è garantita dall'ablation index, un integrale forza-potenza-tempo, validato dallo studio PRAISE.^{81,82} Alla fine della procedura con manovre di pacing si valuta la presenza di stimoli elettrici catturati dall'atrio, e si esegue nuovamente lo studio elettrofisiologico come ulteriore verifica.

III STUDIO CLINICO

III.1 INTRODUZIONE

Recentemente, per aumentare efficacia e sicurezza della procedura di ablazione transcatetere, sono stati introdotti nel mercato due nuovi cateteri a radiofrequenza: il catetere QDOT Micro™ (Biosense Webster, Inc., CA, USA) e il catetere per ablazione TactiFlex™, Sensor-Enabled™ (TactiFlex SE) di Abbott.

III.2 CATETERE ABLATORE *QDOT Micro*™

Il catetere QDOT Micro™ (Biosense Webster, Inc., CA, USA) è un nuovo catetere a radiofrequenza per ablazione basato su SmartTouch SF™ (Biosense Webster, Inc.), ovvero a forza di contatto, con punta da 3,5 mm caratterizzata da sei termocoppie e tre microelettrodi che consentono una maggior risoluzione del segnale elettrico locale.⁸³ La caratteristica principale di questo catetere è quella di erogare energia per l'ablazione a temperatura controllata, ovvero modulata in funzione della temperatura del tessuto rilevata in tempo reale. Questo è possibile perché presenta, all'esterno del guscio metallico della punta, sei termocoppie, che misurano in maniera precisa la temperatura del tessuto durante la procedura, e modulano sia la potenza erogata che il flusso di irrigazione per il raffreddamento del tessuto di superficie.⁸⁴ Si tratta inoltre di un catetere che emette radiofrequenza con tecnologia veryHigh-Power Short-Duration (vHPSD tramite la modalità QMODE+): incorpora quindi la capacità di rilasciare un'energia fino a 90W per una durata di 4 secondi, con il controllo del flusso di irrigazione basato sul rilevamento della temperatura. Questa modalità permette comunque di creare lesioni di qualità, in tempi più brevi, riducendo le complicanze date dai danni termici della radiofrequenza, in quanto riduce il riscaldamento conduttivo, a favore di quello resistivo⁸⁵⁸⁶. La sicurezza e l'efficacia a breve termine di questo catetere è stata dimostrata dallo studio QDOT-Fast Trial.⁸⁷

III.3 CATETERE ABLATORE *TACTIFLEX*™ *SE*™

Il catetere per ablazione TactiFlex™, Sensor-Enabled™ (TactiFlex SE) di Abbott è un catetere per ablazione a radiofrequenza di nuova generazione, con punta flessibile tagliata al laser. Utilizza la modalità "High Power Short Duration" (HPSD): emette una potenza costante di radiofrequenza per pochi secondi (50W fino a 10 secondi), senza la

modulazione di potenza basata sulla temperatura. Questo catetere incorpora una tecnologia altamente accurata di rilevamento della forza di contatto, basata su fibre ottiche, che ottimizza la stabilità dell'applicazione RF, mentre l'irrigazione del flusso consente un migliore controllo della temperatura durante l'erogazione RF, evitando di superare un limite di temperatura superiore impostato.

III.4 OBIETTIVO

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'impatto di due cateteri a radiofrequenza con modalità di erogazione High-Power Short-Duration (HPSD), usati per l'isolamento delle vene polmonari nel trattamento di pazienti con Fibrillazione Atriale parossistica e persistente, confrontandone efficacia, qualità, sicurezza e tempi di procedura. L'outcome primario di efficacia e qualità è il successo acuto definito come isolamento completo delle vene polmonari e assenza di eventi aritmici al follow up a breve termine; quello secondario sulla sicurezza è definito come assenza di complicanze procedurali con l'utilizzo dei due cateteri, come morte, ictus, fistola atrio esofagea, stenosi delle vene polmonari, complicanze del sito di accesso.

III.5 MATERIALI E METODI

Questo è uno studio prospettico, interventistico, non randomizzato, di un singolo centro, che valuta l'impatto, sul paziente con fibrillazione atriale parossistica e persistente, di due cateteri a radiofrequenza e modalità HPSD: catetere QDOT Micro™ (Biosense Webster, Inc., CA, USA) e catetere TactiFlex™, Sensor-Enabled™ (TactiFlex SE) di Abbott.

III.5.1 Popolazione dello studio

Lo studio include un totale di 90 pazienti, reclutati in maniera consecutiva, con un'età > o uguale a 18 anni, che presentavano Fibrillazione Atriale parossistica e persistente sintomatica, non responsiva alla terapia medica, che necessitava di procedura con ablazione, come da ultime linee guida ESC. Di questi, 45 pazienti sono stati reclutati nel periodo Novembre 2021-Ottobre 2022, e sono stati trattati con catetere QDOT Micro™, mentre 45 pazienti, reclutati nel periodo Ottobre 2022-Marzo 2023, sono stati sottoposti invece ad ablazione con catetere Tactiflex SE.

Tutti i pazienti hanno compreso e firmato il consenso informato alla procedura. Prima dell'ablazione transcateretere è stato eseguito un ecocardiogramma transesofageo nei

pazienti con CHA(2)DS(2)VASC ≥ 2 , o nei pazienti con FA documentata all'ECG al momento del ricovero, per escludere la presenza di un'eventuale trombosi intracardiaca. Nei pazienti in terapia con antagonisti della vitamina K (Warfarin) la procedura è stata eseguita con valori INR terapeutici di 2-3, mentre nei pazienti che assumevano nuovi anticoagulanti orali (DOACs) la dose della mattina del giorno della procedura non è stata somministrata.

III.5.2 Procedura

III.5.2.1 Procedura QDOT Micro™

Prima della procedura i pazienti sono stati sedati con propofol e fentanyl o con dexmedetomidina e fentanyl. Attraverso la tecnica di Saldinger, per via ecoguidata, sono stati reperiti gli accessi venosi femorali, attraverso i quali sono stati introdotti e posizionati i cateteri diagnostici: un catetere decapolare in atrio destro a livello del seno coronarico e una sonda ICE sempre in atrio destro per escludere la presenza di trombi a livello dell'atrio sinistro e per guidare la puntura transsettale. Durante la procedura è stata infusa per via endovenosa eparina non frazionata per mantenere un tempo di coagulazione (ACT) >300 secondi, dopo un bolo di 100 IU/kg prima della puntura transsettale. Effettuata la puntura transsettale si fa avanzare in atrio sinistro un catetere da mappaggio a microelettrodi delle vene polmonari (Lasso, Pentaray, Octaray) e un catetere da mappaggio-ablatore (QDOT Micro™ Biosense Webster). Si effettua poi la ricostruzione anatomica dell'atrio sinistro con sistema di mappaggio elettroanatomico CARTO per lo studio dell'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 elettrico sequenziale delle vene polmonari, mediante applicazioni di radiofrequenza un centimetro fuori dall'ostio di ogni vena, con erogazione QMODE+™, quindi tramite un'ablazione *high power, short duration* di 90W per 4 secondi nei segmenti posteriori e inferiori delle vene polmonari, e un'erogazione (QMODE™) di 50 W e target di Ablation Index 500/550, nei segmenti anteriori e superiori delle vene. ⁸⁸

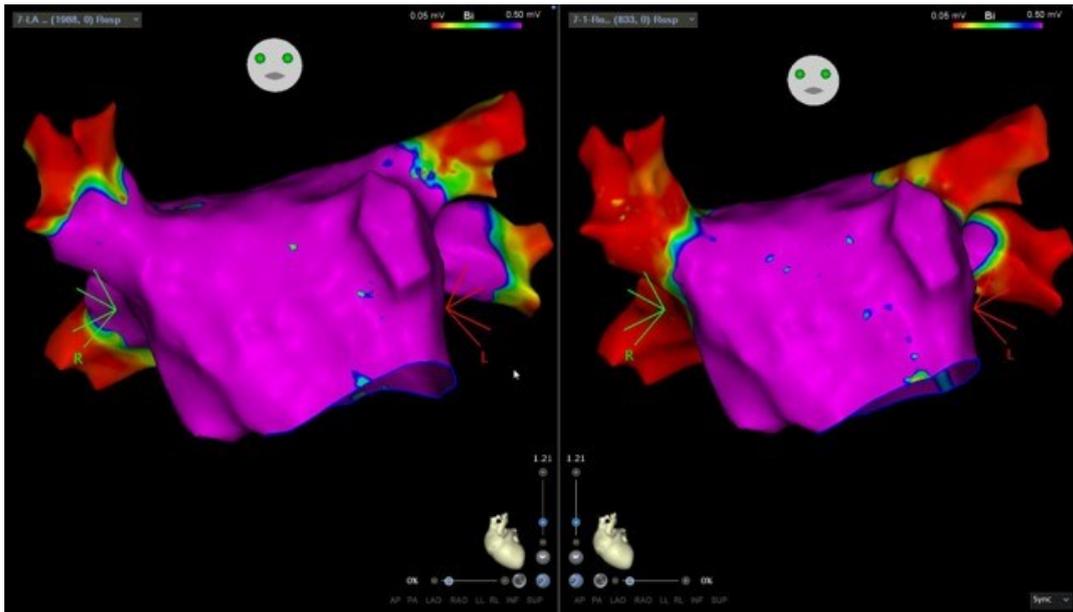


Figura 2: substrato elettroanatomico pre e post PVI vista anteriore

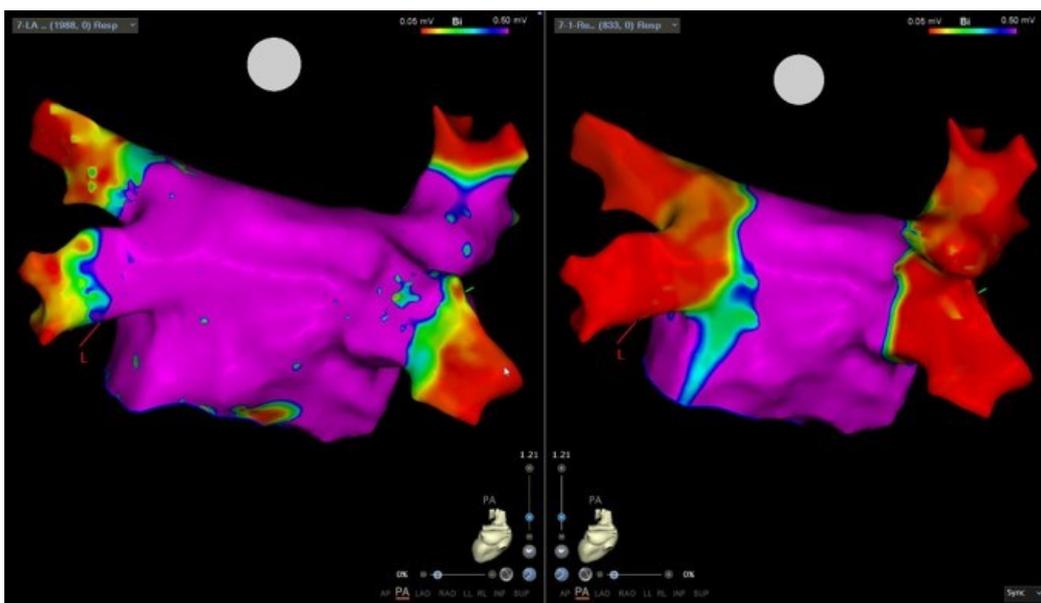


Figura 3: substrato elettroanatomico pre e post PVI vista posteriore

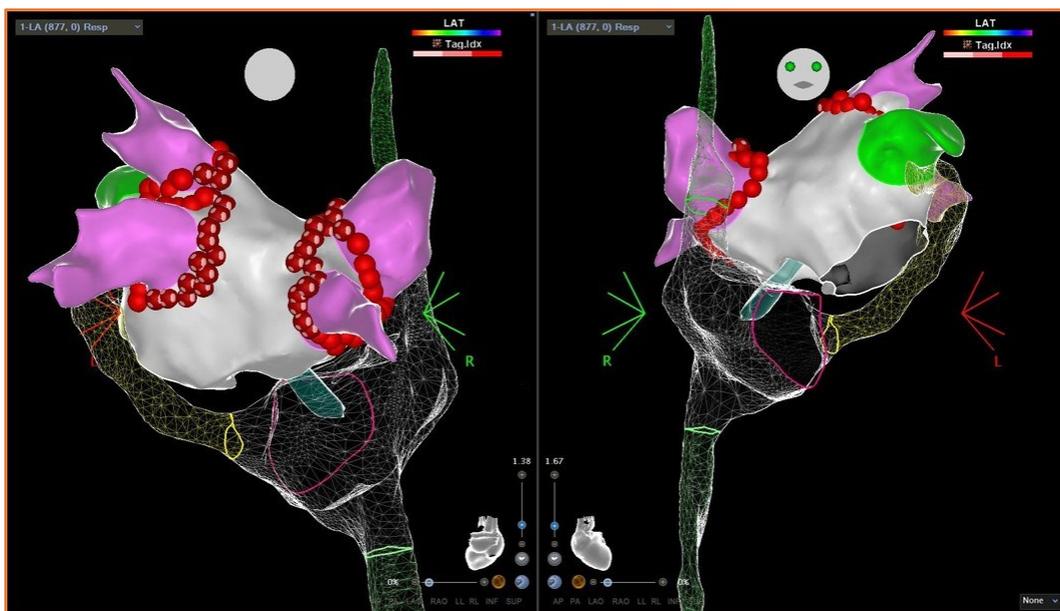


Figura 4: erogazioni con QDOT micro™

III.5.2.2 Procedura TactiFlex™, Sensor-Enabled™

Una volta eseguita correttamente la puntura transettale, il catetere decapolare mappante deflettibile Advisor™ (Abbott, Abbott Park, IL, USA) o il catetere mappante ad alta densità HDGrid viene fatto avanzare nell'atrio sinistro e negli osti delle vene polmonari per generare una mappa elettroanatomica (EAM), utilizzando EnSite™ Precision (Abbott, Abbott Park, IL, USA). Si introduce il catetere mappante-ablatore a punta irrigata (Abbott Tactiflex curva F) in atrio sinistro, posizionandolo in successione all'ostio di ogni singola vena. Si effettuano multiple applicazioni di radiofrequenza per creare una lesione circonferenziale intorno all'ostio delle vene polmonari, con erogazione di 50 W per 10 secondi, con CF index tra 5g e 20g nei segmenti posteriori, e 40 W per 20 secondi nei segmenti anteriori.

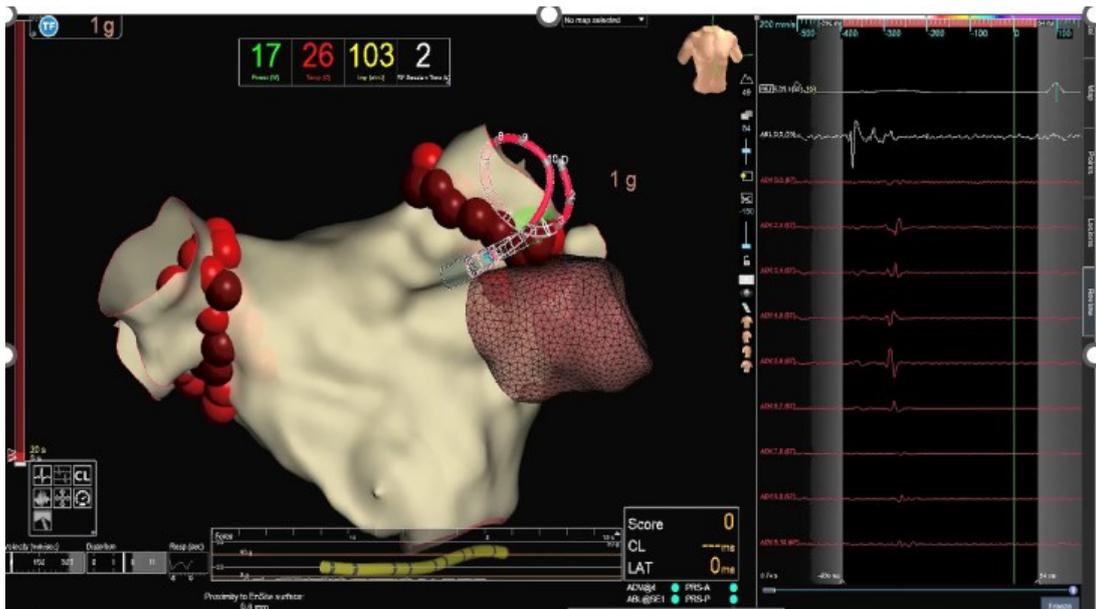


Figura 5: erogazioni con TactiFlex™ SE™

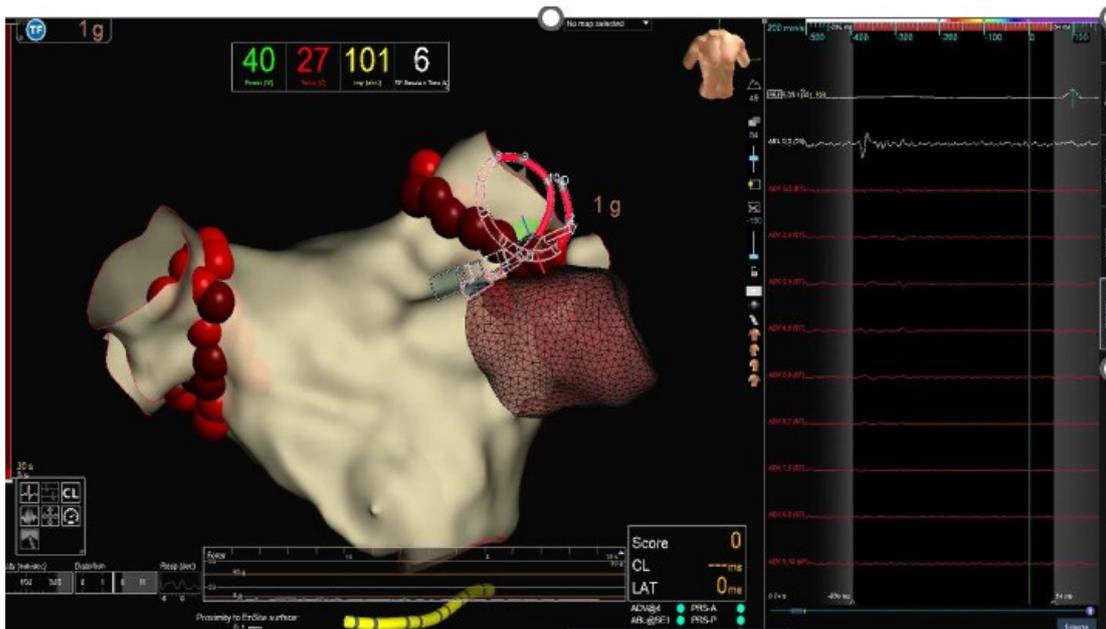


Figura 6: erogazioni con TactiFlex™ SE™

In ogni paziente con storia di flutter atriale tipico è stata effettuata anche un'erogazione di radiofrequenza lineare a livello dell'istmo cavo tricuspidalico. Dopo l'ablazione l'isolamento delle vene polmonari è stato confermato posizionando sequenzialmente un catetere di mappatura in ciascuno degli osti delle vene polmonari, registrando l'assenza

di segnali elettrici e l'assenza di cattura LA con stimolazione all'interno dell'antro. Al termine della procedura di ablazione l'ecografia transtoracica è usata per escludere un eventuale versamento pericardico.

Il follow up è stato eseguito con visite cardiologiche ed ECG ambulatoriali, ECG dinamico secondo Holter, e follow up telefonico. Sono state non considerate nel follow up recidive aritmiche insorte dopo i primi 3 mesi dalla procedura (blanking period).

III.5.3 Analisi Statistica

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

Tabella 1: caratteristiche dei pazienti

	QDOT	TACTIFLEX	P VALUE
Numero pazienti	45	45	
Età (anni)	65 ± 8,13	58,7 ± 11,3	0,003
Sesso maschile n (%)	35 (77,8%)	34 (75,5%)	0,8
FA persistente n (%)	9 (20%)	9 (20%)	0,79
EF %	59 ± 5,6	60 ± 4,8	0,25
LAV ml/m²	34 ± 10,8	35 ± 10,17	0,68
CHA2DS2VASC	2 (0-5)	1,36 (0-5)	0,027
Diabete Mellito n (%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)	0,65
Ipertensione Arteriosa n (%)	34 (75,5%)	26 (58%)	0,74

Tabella 2: caratteristiche procedurali

	QDOT	TACTIFLEX	P VALUE
PRIMA PROCEDURA	40 (89%)	30 (67%)	0,01
ALTRE SEDI DI EROGAZIONE	6 (13,3%)	15 (33,3 %)	0,08
TEMPO DI PROCEDURA (minuti)	114,4 ± 23,65	110 ± 24	0,085
TEMPO DI FLUOROSCOPIA (minuti)	12 ± 7,5	16,8 ± 11,5	0,01
TEMPO TOTALE DI RF (secondi)	184 ± 39	527 ± 143	< 0,001
DROP IMPEDANCE (Ω)	-	17,26 ± 2	
MAPPING TIME (minuti)	10,5 ± 1	6 ± 2,2	< 0,001
LSPV (minuti)	2,3 (1-4)	2,3 (1-4)	1
LIPV (minuti)	2,3(1-4)	2 (1-4)	0,17
RSPV (minuti)	2,1 (1-4)	2,2 (1-4)	0,7
RIPV (minuti)	2,1 (1-4)	2 (1-4)	0,73

Tabella 3: outcomes

	QDOT	TACTIFLEX	P VALUE
COMPLICANZE:	1	1	1
- Versamento pericardico	1	1	1
- Fistola/perforazione esofagea	0	0	1
- Stenosi delle vene polmonari	0	0	1
- Evento tromboembolico peri procedurale	0	0	1
- Paralisi del nervo frenico	0	0	1
FOLLOW UP (giorni)	183 (90-360)	133 (90-180)	
RECIDIVE (%)	4 (8,9 %)	5 (11%)	
SUCCESSO ACUTO (%)	45 (100%)	45 (100%)	1

III.6 RISULTATI

III.6.1 Popolazione

Le caratteristiche della popolazione generale dello studio sono riassunte nella *tabella 1* e nella *tabella 2*. Sono state trovate differenze statisticamente significative tra le caratteristiche cliniche dei pazienti, in particolare età e CHA(2)DS(2)VASC,

verosimilmente dovute alla numerosità del campione e all'assenza di randomizzazione; mentre per quanto riguarda le caratteristiche ecocardiografiche non ci sono differenze significative tra i due gruppi di pazienti. I 45 pazienti trattati con QDOT Micro™ avevano un'età media di 65 anni, e 35 di questi erano uomini; i pazienti con il Diabete Mellito erano 3 e quelli che soffrivano di ipertensione arteriosa 34, con una media di CHA(2)DS(2)VASC di 2. Tutti i soggetti inclusi nello studio sono stati sottoposti a ecocardiografia transtoracica con lo scopo di valutare la funzionalità cardiaca, riscontrando nel gruppo trattato con QDOT micro™ un LAV medio di 34 ml/m² e una EF% media di 59. Il gruppo di 45 pazienti trattati con TACTIFLEX SE™ invece aveva un'età media di 58 anni, 2 pazienti di questi avevano il Diabete Mellito e 26 l'ipertensione arteriosa, con una media di CHA(2)DS2VASC di 1,36. All'ecografia transtoracica per lo studio della funzionalità cardiaca si è riscontrata una media di LAV di 35 ml/m², e di EF% di 60.

Inoltre, su tutti e 90 i pazienti, quelli affetti da fibrillazione persistente erano 18 (20%), e quelli con storia di flutter atriale e/o che hanno necessitato di ablazione in altre sedi erano 21 (23%). Per il 78% (70 persone) si trattava di una prima procedura di ablazione transcatetere.

III.6.2 Procedura

Le caratteristiche processuali riassunte nella *Tabella 2* mostrano una differenza nei tempi di scopia, di mappaggio e tempo totale di erogazione complessivo tra i due cateteri. Nonostante ciò i tempi di procedura non presentano differenze statisticamente significative. Queste discordanze potrebbero essere date dal minor tempo di erogazione di RF del catetere QDOT micro™ rispetto al catetere TactiFlex SE™.

III.6.3 Outcomes

L'outcome primario di qualità ed efficacia dei due cateteri a confronto, e quindi il successo acuto della procedura, inteso come completo isolamento delle vene polmonari, è stato raggiunto in tutti i pazienti dello studio. L'outcome secondario, ovvero quello di sicurezza, è stato confermato per entrambi i cateteri, e anche qui non si evidenziano differenze statisticamente significative: sono state registrate in totale due complicanze peri procedurali, in particolare versamento pericardico, insorto durante la manipolazione dei cateteri e non dovuto direttamente alla modalità di erogazione di RF, in entrambi i

gruppi, che comunque è stato individuato e risolto prima della dimissione in entrambi i pazienti, in assenza di conseguenze permanenti. Per quanto riguarda l'ultimo outcome, ovvero la libertà da recidiva di Fibrillazione Atriale ad un primo follow up, dalla Tabella 3 si nota come ci sia una differenza tra i due gruppi nel tempo di follow up, dato dai periodi diversi di reclutamento e trattamento dei pazienti con i due cateteri. Nonostante ciò, le recidive di fibrillazione atriale riscontrate ad un primo follow up sono 5 (11%) tra i pazienti trattati con TactiFlex SE™ e 4 (8,9%) tra i pazienti trattati con QDOT Micro™.

III.7 DISCUSSIONE

L'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale è attualmente una delle procedure elettrofisiologiche più comunemente eseguite. Al giorno d'oggi sono disponibili varie tecnologie per l'ablazione, introdotte per perfezionare la procedura, che è ancora caratterizzata da modesta efficacia a lungo termine, a causa della riconnessione delle vene polmonari.⁸⁹ Per arrivare a questo obiettivo l'ablazione transcateretere a radiofrequenza è andata incontro a diverse evoluzioni nel tempo; un primo esempio è dato dai cateteri a forza di contatto (CF), che rappresentano una pietra miliare significativa dell'ultimo decennio. Questi cateteri a RF rispetto ai tradizionali cateteri non a forza di contatto ottimizzano ogni singola applicazione di radiofrequenza, per questo si associano a migliori risultati a lungo termine, minor rischio di complicanze, minor tempo di procedura. Prima i cateteri infatti usavano come sostituti della CF l'aspetto fluoroscopico del movimento del catetere e l'ampiezza e l'impedenza dell'elettrogramma intracardiaco, ma non erano validi predittori di lesione efficace. Inoltre, se una forza di contatto bassa è associata ad una lesione inefficace, una forza eccessiva è associata ad un maggior rischio di steam pop e trombi, per questo è importante conoscere in tempo reale la forza di contatto elettrodo-tessuto. I vantaggi di CF sono stati dimostrati sia in SMART AF (THERMOCOOL SMARTTOUCH)⁹⁰ che in TOCCASTAR⁹¹. Sulla base di diversi lavori^{92,93} sappiamo che fattori come CF media, integrale forza-tempo, e stabilità del contatto sono i principali determinanti dell'efficacia dell'ablazione, racchiusi ora in formule come l'Indice Forza-Potenza-tempo, che forniscono in tempo reale la profondità e il diametro della lesione, e quindi la sua efficacia.⁹⁴ Un'ulteriore innovazione è stata la tecnologia avanzata di irrigazione del catetere, con lo scopo di fornire un raffreddamento uniforme, con una minore erogazione di fluido, migliorando ulteriormente l'efficienza procedurale, come dimostrato nello SMART SF⁹⁵ (SMART SF Radiofrequency Ablation

Safety Study).⁸⁷ In questo studio ci siamo concentrati su due cateteri che utilizzano la stessa strategia di ablazione transcateretere, ovvero High Power Short Duration (HPSD), che rappresenta un'evoluzione dell'ablazione a radiofrequenza con cateteri convenzionali standard, guidata da AI e sensibile alla CF, caratterizzati dal fatto di emettere energia tra i 20-40W per una durata tra i 30-60 secondi.

Si tratta di una modalità di ablazione a radiofrequenza che, grazie all'elevata potenza erogata (fino a 50W per TactiFlex™ SE™ e fino a 90W per QDOT Micro™) in pochissimo tempo (10 secondi per TactiFlex™ SE™ e 4 secondi per QDOT Micro™), favorisce il riscaldamento resistivo, piuttosto che quello conduttivo, che determinerà la lesione a livello dei foci ectopici. Il riscaldamento infatti è caratterizzato da due fasi consecutive: la fase del riscaldamento resistivo, dipendente dalla potenza erogata e più superficiale, e la fase del riscaldamento conduttivo, che dipende invece dal tempo, più profondo, ed è quello che può portare a lesionare le strutture intracardiache ed extracardiache, come l'esofago o il nervo frenico. Il riscaldamento resistivo determina la lesione generando un aumento istantaneo di temperatura locale, che porta alla morte cellulare, provocando lesioni irreversibili, più superficiali ma più ampie. Questa maggior ampiezza riduce i potenziali gap tra le applicazioni RF, garantendo un miglior completamento della lesione intorno alla vena polmonare. Nonostante la lesione sia più superficiale, da studi in vitro e in vivo⁹⁶, si è visto che l'efficacia nel produrre lesioni transmurali permanenti è paragonabile a quelle prodotte dai sistemi tradizionali.⁹⁷

Quindi i vantaggi di questa strategia di ablazione sono: il fatto di ridurre i tempi di procedura e quindi l'esposizione alla fluoroscopia, tramite una più rapida creazione di lesioni efficaci; il fatto di raggiungere un riscaldamento resistivo più rapidamente evitando il danno termico dato dal riscaldamento conduttivo, riducendo il rischio di fistole esofagee; inoltre potrebbe migliorare efficacia e la durata della lesione a causa di un minor recupero dell'eccitabilità dopo l'ablazione.^{98 99} Quello che questo studio, primariamente, vuole studiare è la sicurezza, l'efficacia e la qualità dei due cateteri, tramite l'eventuale riscontro di complicanze maggiori e la conferma del PVI e il tasso di isolamento delle vene polmonari subito dopo la procedura. I risultati ottenuti e riassunti nella *Tabella 3* ci confermano la sicurezza e l'efficacia in acuto di questa modalità di ablazione, che si uguaglia nei due gruppi e quindi nei due cateteri ablatori. Tra i risultati ottenuti abbiamo anche dei tempi di procedura simili nei due gruppi di pazienti sottoposti a procedura, con

delle differenze nei tempi di fluoroscopia, di erogazione RF totale e di mapping, ma sempre significativamente ridotti rispetto ai tempi di procedura con i cateteri tradizionali. Per quanto riguarda il catetere TactiFlex™ SE™ un dato importante è la caduta di impedenza (Ω), il cui valore elevato indica una maggior qualità della lesione e un PVI potenzialmente più duraturo, che conferma l'outcome primario. L'impedenza è una misura diretta del riscaldamento resistivo all'interfaccia catetere-tessuto ed è dipendente dalla temperatura e dalla forza di contatto. L'ultimo outcome di questo studio era la libertà da recidiva di fibrillazione atriale ad un primo short-term follow up; questo è importante in quanto, nonostante l'ablazione transcateretere sia un trattamento cardine nella fibrillazione atriale, si tratta di una procedura ancora caratterizzata da un maggiore tasso di recidiva rispetto al trattamento tramite ablazione di altre aritmie (flutter atriali e tachicardie da rientro), dovuto alla maggior complessità della FA. Il follow up dei pazienti trattati con i due cateteri, eseguito mediante visite cardiologiche ed ECG ambulatoriali, ECG dinamico secondo Holter, e follow up telefonico, è avvenuto in un periodo di tempo compreso tra 3 mesi e 1 anno dopo la procedura, per i pazienti trattati con QDOT Micro™, e in un periodo di tempo tra 3 mesi e 9 mesi dalla procedura per i pazienti trattati con Tactiflex SE™. Questa differenza nei periodi di follow up tra i due gruppi è dovuta alla recentissima introduzione del catetere ablatore Tactiflex SE, ed ha limitato la forza dei risultati. Sempre per lo stesso motivo non è possibile dire se c'è una differenza significativa tra i due gruppi nel numero di recidive ad un primo follow up, in quanto una parte del gruppo trattato con Tactiflex SE™ deve ancora arrivare ad effettuare il primo controllo. Dai risultati emersi fino ad ora possiamo dire che le recidive nei pazienti trattati con QDOT Micro™ sono 4 (8,9%), 3 dopo 5 mesi e 1 dopo 12 mesi, mentre nei pazienti trattati con Tactiflex SE™ le recidive riscontrate sono state 5 (11%), tutte dopo 5 mesi dalla procedura, e che i due cateteri sembrano essere soddisfacenti e promettenti in termini di efficacia rispetto a erogazioni standard di RF. ^{88 98100}

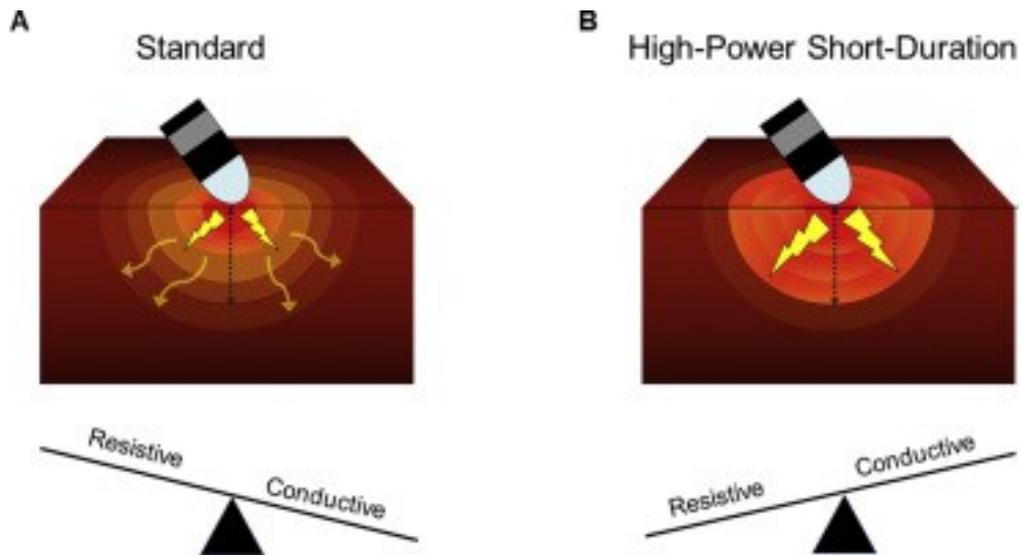


Figura 7: differenza di riscaldamento nell'ablazione standard e nell'ablazione HPSD

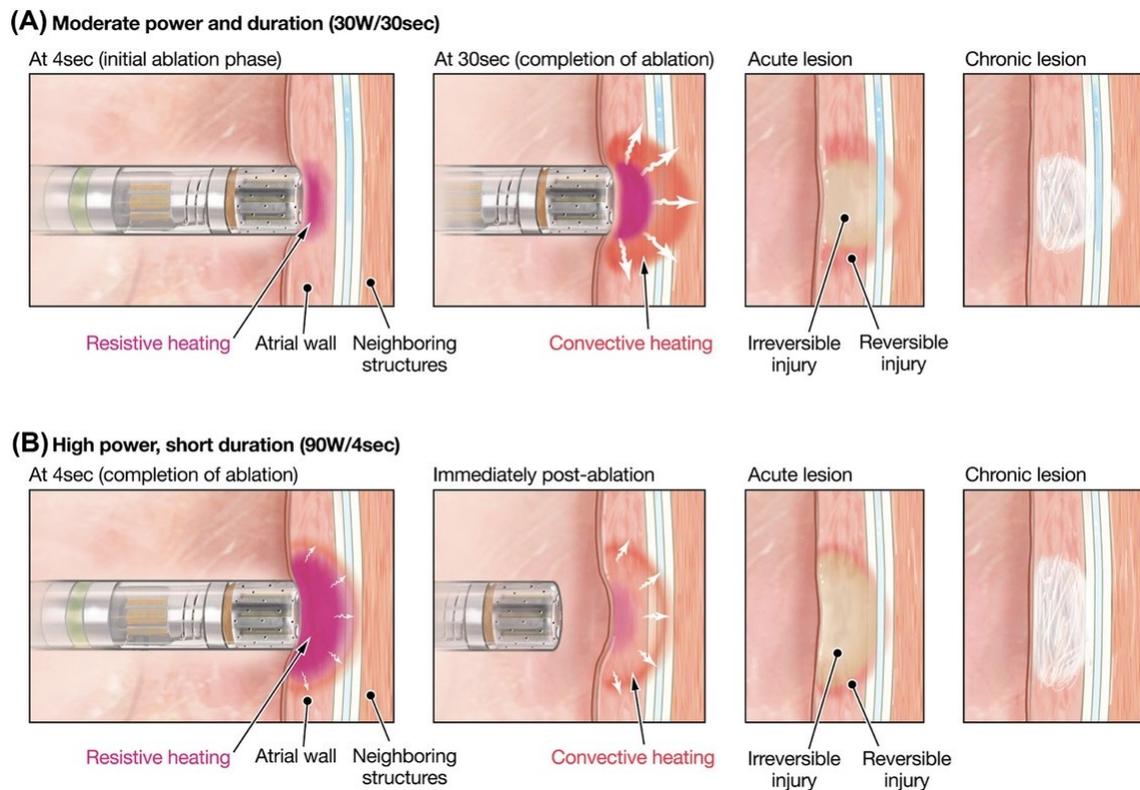


Figura 8: differenza di lesione tra Moderate Power and Duration e HPSD

III.7.1 Limiti

Si tratta di uno studio monocentrico, effettuato su un piccolo numero di pazienti, e non randomizzato. Entrambi i cateteri in studio sono tra i più recenti nel panorama dell'ablazione transcatetere a radiofrequenza con modalità HPSD, in particolare TactiFlex™ SE™. Infatti questo nuovo catetere di Abbott è stato introdotto ad Ottobre 2022, e il nostro centro è uno dei pochi in Italia ad utilizzarlo, motivo per cui alcuni pazienti del gruppo trattato con questo nuovo catetere devono ancora arrivare ad avere un primo follow up; questo è il principale limite di questo studio. Inoltre il disegno dello studio prevedeva uno short-term follow up, che potrebbe non essere sufficiente a valutare in maniera accurata l'effettivo successo della procedura nel lungo termine.

III.8 CONCLUSIONI

Questo è il primo studio che mette a confronto due cateteri per l'ablazione a radiofrequenza con modalità di erogazione ad alta potenza e breve durata: catetere QDOT Micro™ e catetere TactiFlex™ SE™. I risultati hanno confermato la fattibilità, la qualità e la sicurezza della procedura di questi due cateteri, senza evidenziare differenze in questi termini. Anche nei tempi di procedura si uguagliano, nonostante la recentissima introduzione del catetere di Abbott. Alla luce dei dati raccolti, l'utilizzo della modalità di ablazione ad alta potenza e breve durata sembra quindi promettente nel contesto della fibrillazione atriale parossistica e persistente, mantenendo sempre la sicurezza e l'efficacia dei cateteri tradizionali, con un minor tempo di procedura.^{98 99} Essendo questo un primo studio pilota sarebbero importanti sia studi più ampi e randomizzati, sia studi con un follow up di maggiore durata, per confermare i risultati di questa prima esperienza.

IV BIBLIOGRAFIA

1. Hindricks, G. *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* vol. 42 373–498 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612> (2021).
2. M.D. Libby P, M. D. B. R. M. D. M. D. M. D. T. G. F. M. D. B. D. L. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Science Health Science, 12th edition (November 22, 2.*
3. Ziad Issa MD, J. M. M. M. D. P. Z. MD. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier; 3rd edition (November 12, 2018):421-548.*
4. Di Carlo, A. *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *EP Europace* **21**, 1468–1475 (2019).
5. Kornej, J., Börschel, C. S., Benjamin, E. J. & Schnabel, R. B. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circ Res* **127**, 4–20 (2020).
6. Ball, J., Carrington, M. J., McMurray, J. J. V. & Stewart, S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* **167**, 1807–1824 (2013).
7. 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).
8. Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J. & Helm, R. H. Atrial Fibrillation. *Circ Res* **120**, 1501–1517 (2017).
9. Kallistratos, M. S., Poulimenos, L. E. & Manolis, A. J. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res* **128**, 322–326 (2018).
10. Lip, G. Y. H. *et al.* Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS),

- Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* (2017) doi:10.1093/ehjcvp/pvx019.
11. Miller, J. D. *et al.* Obesity, Exercise, Obstructive Sleep Apnea, and Modifiable Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **66**, 2899–2906 (2015).
 12. Mozaffarian, D., Furberg, C. D., Psaty, B. M. & Siscovick, D. Physical Activity and Incidence of Atrial Fibrillation in Older Adults. *Circulation* **118**, 800–807 (2008).
 13. Larsson, S. C., Drea, N. & Wolk, A. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **64**, 281–289 (2014).
 14. Voskoboinik, A., Prabhu, S., Ling, L., Kalman, J. M. & Kistler, P. M. Alcohol and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **68**, 2567–2576 (2016).
 15. Wong, C. X. *et al.* Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* **1**, 139–152 (2015).
 16. Pallisgaard, J. L. *et al.* Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* **23**, 621–627 (2016).
 17. Aune, D. *et al.* Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications* **32**, 501–511 (2018).
 18. Cadby, G. *et al.* Severity of OSA Is an Independent Predictor of Incident Atrial Fibrillation Hospitalization in a Large Sleep-Clinic Cohort. *Chest* **148**, 945–952 (2015).
 19. Klein, I. & Danzi, S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation* **116**, 1725–1735 (2007).
 20. Violi, F., Soliman, E. Z., Pignatelli, P. & Pastori, D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc* **5**, (2016).

21. Breithardt, G. & Baumgartner, H. Valvular heart disease among non-valvular atrial fibrillation: a misnomer, in search of a new term. *Eur Heart J* **36**, 1794–1797 (2015).
22. Kotecha, D. *et al.* Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **68**, 2217–2228 (2016).
23. Chung, M. K. *et al.* Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **141**, (2020).
24. Calkins, H. *et al.* 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *EP Europace* **20**, 157–208 (2018).
25. Kim, J. A., Chelu, M. G. & Li, N. Genetics of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* **36**, 281–287 (2021).
26. Tsai, C.-T., Lai, L.-P., Hwang, J.-J., Lin, J.-L. & Chiang, F.-T. Molecular Genetics of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **52**, 241–250 (2008).
27. Staerk L, S. J. K. D. B. E. H. R. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes.
28. Goette A, K. J. A. L. *et al.* EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. .
29. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S. & Dobrev, D. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. *Circ Res* **114**, 1483–1499 (2014).
30. Haïssaguerre, M. *et al.* Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *New England Journal of Medicine* **339**, 659–666 (1998).
31. Hocini M, H. S. K. T. *et al.* Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002.

32. Wijesurendra, R. S. & Casadei, B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart* **105**, 1860–1867 (2019).
33. El-Armouche A, B. P. E. T. et al. Molecular determinants of altered Ca²⁺ handling in human chronic atrial fibrillation.
34. Guillem, M. S. *et al.* Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* **109**, 480–492 (2016).
35. Moe, G. K. & Abildskov, J. A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* **58**, 59–70 (1959).
36. Pappone C, R. S. O. G. et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation.
37. Delgado, V. *et al.* Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage. *J Am Coll Cardiol* **70**, 3157–3172 (2017).
38. De Jong, A. M. *et al.* Mechanisms of atrial structural changes caused by stretch occurring before and during early atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **89**, 754–765 (2011).
39. Van Wagoner, D. R. *et al.* Atrial L-Type Ca²⁺ Currents and Human Atrial Fibrillation. *Circ Res* **85**, 428–436 (1999).
40. Workman, A. The contribution of ionic currents to changes in refractoriness of human atrial myocytes associated with chronic atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* **52**, 226–235 (2001).
41. Dilaveris, P. E. & Kennedy, H. L. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol* **40**, 413–418 (2017).
42. Gleason, K. T., Nazarian, S. & Dennison Himmelfarb, C. R. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress. *Journal of Cardiovascular Nursing* **33**, 137–143 (2018).
43. Freeman, J. V. *et al.* Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **8**, 393–402 (2015).

44. Bekwelem, W. *et al.* Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* **132**, 796–803 (2015).
45. Thrall G, L. G. C. D. L. D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation.
46. Wynn, G. J. *et al.* The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* **16**, 965–972 (2014).
47. De With, R. R. *et al.* Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *EP Europace* **21**, 563–571 (2019).
48. Donal, E. *et al.* EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **17**, 355–383 (2016).
49. Lip, G. Y. H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* **14**, 627–628 (2017).
50. Yoon M, Y. P. J. E. Y. H. K. T. U. J. K. J. S. J. P. H. L. M. J. B. L. G. 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.
51. Pastori D, F. A. P. P. V. F. L. G. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO- AF study.
52. Pastori D, P. P. M. D. V. F. L. G. 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.
53. Ruff, C. T. *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* **383**, 955–962 (2014).

54. Tomasdottir, M., Friberg, L., Hijazi, Z., Lindbäck, J. & Oldgren, J. Risk of ischemic stroke and utility of CHA₂DS₂-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* **42**, 1003–1009 (2019).
55. Chao TF, L. G. L. Y. C. S. L. L. H. Y. T. T. L. J. C. F. C. T. C. S. 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.
56. Nikolaidou T, C. K. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. .
57. Groenveld, H. F. *et al.* The Effect of Rate Control on Quality of Life in Patients With Permanent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **58**, 1795–1803 (2011).
58. Van Gelder, I. C. *et al.* Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* **362**, 1363–1373 (2010).
59. Kotecha D, P. J. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?
60. Clemo, H. F., Wood, M. A., Gilligan, D. M. & Ellenbogen, K. A. Intravenous Amiodarone for Acute Heart Rate Control in the Critically Ill Patient With Atrial Tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* **81**, 594–598 (1998).
61. Lim KT, D. M. P. A. A. L. M. K. B. M. W. R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT.
62. Lévy, S. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation using intravenous antiarrhythmics: A European perspective. *J Cardiovasc Electrophysiol* **32**, 3259–3269 (2021).
63. Markey, G. C., Salter, N. & Ryan, J. Intravenous Flecainide for Emergency Department Management of Acute Atrial Fibrillation. *J Emerg Med* **54**, 320–327 (2018).
64. Galve, E. *et al.* Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: Results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* **27**, 1079–1082 (1996).

65. ash LD, B. J. D. G. M. A. F. K. P. H. A. R. M. M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation.
66. Inácio, J. F. S. *et al.* Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: Systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation* **100**, 66–75 (2016).
67. Dzeshka MS, S. A. S. E. L. G. Atrial fibrillation and hypertension.
68. Donnellan, E. *et al.* Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* **5**, 897–903 (2019).
69. Qureshi, W. T. *et al.* Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* **116**, 1767–1773 (2015).
70. Pisters R, L. D. N. R. de V. C. C. H. L. G. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.
71. Turagam, M. K. *et al.* Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-line Therapy of Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol* **6**, 697 (2021).
72. Mont, L. *et al.* Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* **35**, 501–507 (2014).
73. Jaïs, P. *et al.* Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation. *Circulation* **118**, 2498–2505 (2008).
74. Haïssaguerre, M. *et al.* Electrophysiological Breakthroughs From the Left Atrium to the Pulmonary Veins. *Circulation* **102**, 2463–2465 (2000).
75. Natale, A. *et al.* Paroxysmal AF Catheter Ablation With a Contact Force Sensing Catheter. *J Am Coll Cardiol* **64**, 647–656 (2014).

76. Kuck, K.-H. *et al.* A novel radiofrequency ablation catheter using contact force sensing: Toccata study. *Heart Rhythm* **9**, 18–23 (2012).
77. Dello Russo, A. *et al.* Lesion index: a novel guide in the path of successful pulmonary vein isolation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **55**, 27–34 (2019).
78. Sundaram, S. Two Year, Single Center Clinical Outcome After Catheter Ablation For Paroxysmal Atrial Fibrillation Guided by Lesion Index. *J Atr Fibrillation* **11**, (2018).
79. Mujović, N., Marinković, M., Lenarczyk, R., Tilz, R. & Potpara, T. S. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: An Overview for Clinicians. *Adv Ther* **34**, 1897–1917 (2017).
80. Kuck KH, B. J. F. A. M. A. O. F. C. K. E. A. A. T. B. K. P. S. A. J. T. C. FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016 Jun 9;374(23):2235-45.
81. Hussein, A. *et al.* Use of Ablation Index-Guided Ablation Results in High Rates of Durable Pulmonary Vein Isolation and Freedom From Arrhythmia in Persistent Atrial Fibrillation Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **11**, (2018).
82. Casella, M. *et al.* An ablation index operator-independent approach to improve efficacy in atrial fibrillation ablation at 24-month follow-up: a single center experience. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **57**, 241–249 (2020).
83. Wielandts, J.-Y. *et al.* Biosense Webster’s QDOT Micro™ radiofrequency ablation catheter. *Future Cardiol* **17**, 817–825 (2021).
84. Leshem, E. *et al.* High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol* **4**, 467–479 (2018).
85. Hussein, A. *et al.* Use of Ablation Index-Guided Ablation Results in High Rates of Durable Pulmonary Vein Isolation and Freedom From Arrhythmia in Persistent Atrial Fibrillation Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **11**, (2018).

86. Ali-Ahmed F, G. V. P. M. O. F. H. D. W. W. High-power, low-flow, short-ablation duration-the key to avoid collateral injury? *J Interv Card Electrophysiol* 2019;55: 9–16.
87. Reddy, V. Y. *et al.* Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions. *JACC Clin Electrophysiol* **5**, 778–786 (2019).
88. Richard Tilz, R. *et al.* Very high-power short-duration temperature-controlled ablation versus conventional power-controlled ablation for pulmonary vein isolation: The fast and furious - AF study. *IJC Heart & Vasculature* **35**, 100847 (2021).
89. Mujović, N., Marinković, M., Lenarczyk, R., Tilz, R. & Potpara, T. S. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: An Overview for Clinicians. *Adv Ther* **34**, 1897–1917 (2017).
90. Natale, A. *et al.* Paroxysmal AF Catheter Ablation With a Contact Force Sensing Catheter. *J Am Coll Cardiol* **64**, 647–656 (2014).
91. Reddy, V. Y. *et al.* Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force–Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* **132**, 907–915 (2015).
92. Ullah, W., Schilling, R. J. & Wong, T. Contact Force and Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation* **8**, 1282 (2016).
93. Hoffmayer, K. S. & Gerstenfeld, E. P. Contact force-sensing catheters. *Curr Opin Cardiol* **30**, 74–80 (2015).
94. Nakagawa, H. & Jackman, W. M. The Role Of Contact Force In Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation* **7**, 1027 (2014).
95. Chinitz, L. A. *et al.* Safety and efficiency of porous-tip contact-force catheter for drug-refractory symptomatic paroxysmal atrial fibrillation ablation: results from the SMART SF trial. *EP Europace* **20**, f392–f400 (2018).

96. Borne, R. T. *et al.* Longer Duration Versus Increasing Power During Radiofrequency Ablation Yields Different Ablation Lesion Characteristics. *JACC Clin Electrophysiol* **4**, 902–908 (2018).
97. Ali-Ahmed, F. *et al.* High-power, low-flow, short-ablation duration—the key to avoid collateral injury? *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* **55**, 9–16 (2019).
98. Mao, Z.-J. *et al.* Assessment of High-Power Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* **8**, (2021).
99. Waranugraha, Y. *et al.* The superiority of high-power short-duration radiofrequency catheter ablation strategy for atrial fibrillation treatment: A systematic review and meta-analysis study. *J Arrhythm* **37**, 975–989 (2021).
100. Vassallo, F. *et al.* 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* **30**, 1877–1883 (2019).