

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”

Facoltà di Medicina e Chirurgia



**Tesi di Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Clinica e Medicina
Sperimentale – XXIV Ciclo
Indirizzo in Scienze Cardiovascolari**

Coordinatore: Ch.mo Prof. Gianni Marone

**CONFRONTO RANDOMIZZATO TRA ABLAZIONE CIRCONFERENZIALE
DELLE VENE POLMONARI E TERAPIA ANTIARITMICA IN PAZIENTI CON
FIBRILLAZIONE ATRIALE PAROSSISTICA**

STUDIO APAF

(Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation)

TUTORE

Ch.mo Prof.

Domenico Bonaduce

CANDIDATO

Dott. Andrea Petretta

*Ai miei cari,
che sempre mi hanno sostenuto e spronato*

*Al mio maestro,
che mi ha accolto e seguito nella mia crescita culturale*

INDICE

• PREMESSA	Pag. 4
• INTRODUZIONE	Pag. 4
• DEFINIZIONE	Pag. 5
• EPIDEMIOLOGIA	Pag. 6
• EZIOPATOGENESI	Pag. 7
• FISIOPATOLOGIA	Pag. 8
• CONSEGUENZE EMODINAMICHE	Pag. 11
• CONSEGUENZE TROMBOEMBOLICHE	Pag. 12
• VALUTAZIONE INIZIALE DEL PAZIENTE AFFETTO DA FIBRILLAZIONE ATRIALE	Pag. 13
• CONSEGUENZE CLINICO-PROGNOSTICHE	Pag. 14
• STRATEGIE TERAPEUTICHE PER LA FIBRILLAZIONE ATRIALE	Pag. 14
• OBIETTIVI	Pag. 15
• METODI	Pag. 16
• STRATEGIA ABLATIVA	Pag. 17
• STRATEGIA FARMACOLOGICA	Pag. 23
• FOLLOW-UP	Pag. 24
• END POINT	Pag. 25
• ANALISI STATISTICA	Pag. 25
• RISULTATI (APAF 1. FOLLOW-UP A 1 ANNO)	Pag. 26
• GRUPPO PAZIENTI SOTTOPOSTI AD ABLAZIONE	Pag. 27
• GRUPPO PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTIARITMICA	Pag. 30
• RISULTATI (APAF 2. FOLLOW-UP A 4 ANNI)	Pag. 31
• PROGRESSIONE DELLA FA	Pag. 33
• COMPLICANZE	Pag. 33
• VALUTAZIONE END-POINT	Pag. 34
• LIMITAZIONI DELLO STUDIO	Pag. 36
• CONCLUSIONI	Pag. 37
• BIBLIOGRAFIA	Pag. 39
• ABBREVIAZIONI	Pag. 44

PREMESSA

Il presente progetto di ricerca focalizza la sua attenzione su due aree di crescente interesse della cardiologia ed in particolare dell'aritmologia: la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco.

INTRODUZIONE

La prima interpretazione del meccanismo elettrofisiologico della fibrillazione atriale (teoria del movimento circolare, *circus movement*) si deve a Thomas Lewis agli inizi del secolo scorso (1-2). Oltre 100 anni dopo tale scoperta, la fibrillazione atriale è diventata una delle problematiche epidemiche cardiovascolari emergenti per il suo importante impatto sulla morbilità e sulla mortalità (3), ma anche per le difficoltà che si possono incontrare nella decisione se ripristinare il ritmo sinusale o controllare la frequenza cardiaca in determinate condizioni cliniche ed emodinamiche peculiari del singolo paziente, nella prevenzione dell'aritmia e nella gestione del paziente con fibrillazione atriale parossistica, persistente o permanente. La comprensione ed il trattamento della fibrillazione atriale sono in evoluzione come mai prima d'ora grazie alla crescente disponibilità di nuove tecnologie e di nuovi farmaci.

Nell'ultima decade la fibrillazione atriale (FA) e l'insufficienza cardiaca (HF) si sono sempre più rivelate vere e proprie "epidemie" cardiovascolari. Infatti, sono circa 5 milioni i pazienti affetti da insufficienza cardiaca negli Stati Uniti (US) ed ogni anno viene fatta diagnosi di 550.000 nuovi casi di tale sindrome.

Dal canto suo, la FA è la più comune forma di aritmia cardiaca nella pratica clinica, essendo responsabile di circa un terzo dei ricoveri per disturbi del ritmo cardiaco, e attualmente sta assumendo un'importanza crescente anche in relazione alle caratteristiche demografiche della popolazione generale ed in particolare all'incremento percentuale delle persone di età più avanzata, al punto da essere stata definita una "epidemia". La FA, infatti, interessa all'incirca l'1% dei soggetti di età inferiore a 60 anni e l'8% dei soggetti di età superiore ad 80 anni.

Fibrillazione atriale e scompenso cardiaco sono due condizioni cliniche strettamente associate: è, infatti, impressionante la loro co-prevalenza, con circa 1.1 milioni di casi negli US cinque anni fa.

HF e FA condividono numerosi meccanismi patogenetici, in particolare l'infiammazione e la conseguente fibrosi tessutale, e l'uno può provocare ed esacerbare l'altra. Lo scompenso cardiaco, indipendentemente dalla sua eziologia, comporta meccanismi di adattamento strutturale e fisiologico con benefici solo a breve termine; con il procedere della malattia tali meccanismi di adattamento diventano inefficaci e comportano addirittura un peggioramento del quadro clinico di scompenso. Gli stessi meccanismi di mal adattamento che avvengono nel miocardio ventricolare e che sostengono ed aggravano l'HF si verificano anche nel miocardio atriale, esacerbando il quadro della FA. Tali meccanismi di rimodellamento determinano una estesa fibrosi miocardica ed includono modificazioni nella composizione della matrice extracellulare, in particolare con accumulo di collagene di tipo I a causa della inibizione delle metallo-proteinasi di matrice. Anche le alterazioni delle correnti ioniche, in particolare di sodio e calcio, giocano un ruolo di primo piano nella storia naturale di fibrillazione e scompenso. In definitiva, ogni condizione che innesca uno di tali meccanismi può potenzialmente causare entrambe le condizioni patologiche.

Lo studio di Framingham (pubblicato da Wang e coll. su *Circulation* nel 2003) (4) suggerisce che un disordine può direttamente scatenare l'altro: nello specifico la FA rappresenta la presentazione iniziale nel 38% dei casi e l'HF nel 41%. L'esempio più eclatante di questo rapporto di causalità diretta è rappresentato dalla cosiddetta *tachicardiomiopatia*, condizione clinica frequente in pazienti con funzione ventricolare normale al momento dell'insorgenza della fibrillazione atriale e che successivamente sviluppano una cardiomiopatia dilatativa potenzialmente reversibile mediante efficace trattamento della FA. Un altro dato estremamente interessante che si evince da tale studio riguarda il tasso di mortalità: il follow-up a lungo termine mostra un rischio di mortalità due volte più alto nei pazienti con HF che sviluppano successivamente FA e addirittura tre volte in quelli con FA poi complicata da scompenso cardiaco.

DEFINIZIONE

La fibrillazione atriale è una tachiaritmia sopraventricolare che si caratterizza per un'attivazione molto rapida ed incoordinata degli atri con conseguente deterioramento della funzione meccanica atriale, definita elettrocardiograficamente da sostituzione delle onde P normali (derivanti dall'attivazione sincrona degli atri) con onde di fibrillazione (*f*), che variano continuamente di dimensioni, forma e frequenza, associate ad una attivazione ventricolare irregolare e per lo più rapida (**Fig. 1**).

Dal punto di vista clinico è possibile classificare questa aritmia in tre forme principali:

- **Parossistica** = tende ad esaurirsi spontaneamente (episodi di durata <7 giorni);
- **Persistente** = ha una durata superiore ai 7 giorni; l'interruzione dell'aritmia con la terapia farmacologica o la cardioversione elettrica non ne modifica la definizione;
- **Permanente** = l'aritmia diventa resistente alla cardioversione elettrica esterna.

Queste categorie non sono mutuamente esclusive; infatti uno stesso paziente può presentare sia episodi parossistici che occasionalmente forme persistenti.

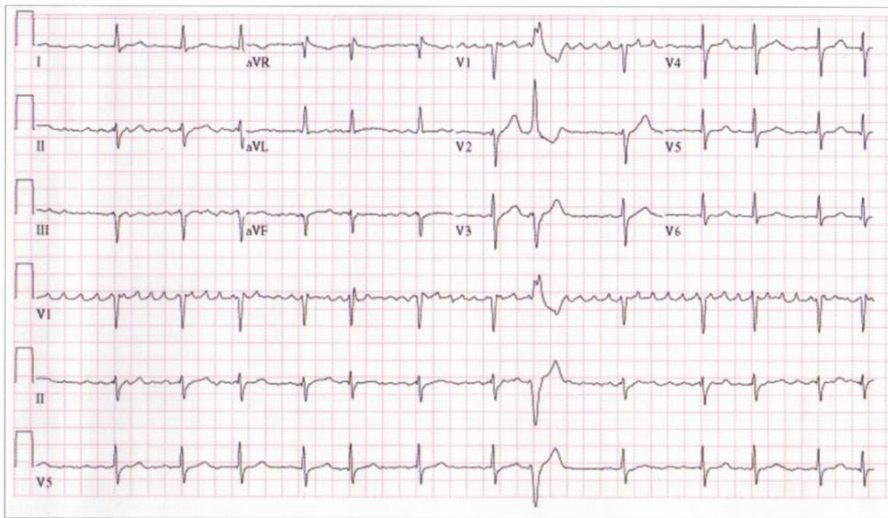


Fig. 1

Tracciato elettrocardiografico di fibrillazione atriale. Le onde P sono assenti e vengono sostituite da un'attività elettrica irregolare. La frequenza ventricolare è irregolare e "caotica".

La fibrillazione atriale si può associare ad altri disturbi del ritmo cardiaco come il flutter atriale (**FLA**) o la tachicardia atriale (**TA**). Inoltre alcuni tipi di aritmie sopraventricolari come il flutter, la tachicardia atriale, la tachicardia da rientro nodale e la tachicardia da rientro atrioventricolare possono degenerare in fibrillazione atriale.

EPIDEMIOLOGIA

La FA rappresenta la più comune aritmia riscontrata nella pratica clinica, rappresentando circa 1/3 delle cause di ospedalizzazione per disturbi del ritmo.

In America del Nord colpisce circa 2.3 milioni di persone, con un costo medio annuo per paziente di circa 3.600 dollari così da divenire un importante problema di salute pubblica.

L'incidenza di questa malattia aumenta con l'età ed è 0.1% l'anno nell'individuo di età inferiore ai 40 anni mentre sale al 2% negli individui con un'età superiore agli 80 anni.

La prevalenza nella popolazione generale è 0.4-1% arrivando all'8% nelle fasce più anziane.

Questa patologia colpisce inoltre il 10% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Non si

rilevano particolari differenze di frequenza in base al sesso, anche se nell'età senile colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini.

La FA è causa di significativa morbilità e rappresenta un fattore di rischio indipendente di mortalità, in quanto altera la funzione cardiaca ed aumenta il rischio di ictus. Le principali implicazioni cliniche sono riassunte in **Figura 2**.

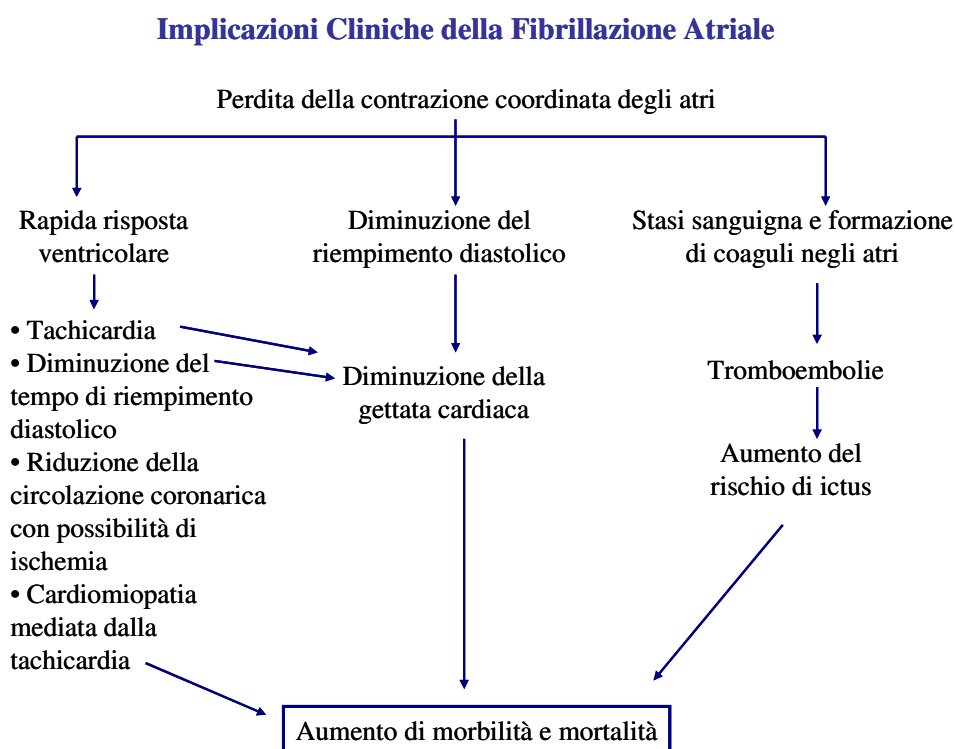


Fig. 2. Diagramma con le implicazioni cliniche della fibrillazione atriale.

EZIOPATOGENESI

La fibrillazione atriale può essere un segnale di una malattia cardiaca sottostante o essere del tutto indipendente da cardiopatie organiche o da patologie di altri organi e sistemi. Può essere dovuta a cause contingenti e transitorie come ingestione di alcool o caffeina (*“Holiday Heart Syndrome”*), elettrocuzione, interventi di chirurgia toracica, infarto acuto del miocardio, pericardite, miocardite, patologie polmonari, ipertiroidismo e altri disordini metabolici. Inoltre possiamo identificare specifiche condizioni cardiovascolari che si associano a questa forma di aritmia come valvulopatie (molto spesso è coinvolta la valvola mitrale), coronaropatie, scompenso cardiaco ed ipertensione, soprattutto quando è presente un'ipertrofia del ventricolo sinistro.

Anche la cardiomiopatia dilatativa e quella ipertrofica si possono associare ad episodi di fibrillazione atriale. Tra le altre potenziali cause: le cardiomiopatie restrittive (da amiloidosi, emocromatosi) e la pericardite costrittiva.

Sono state anche identificate delle forme di fibrillazione atriale che presentano marcata predisposizione genetica (FA familiare) in cui la probabilità di sviluppare l'aritmia aumenta nei parenti di primo grado, suggerendo un certo grado di familiarità. Infine esiste anche la fibrillazione atriale isolata ("*lone atrial fibrillation*") che interessa approssimativamente il 35-40% dei casi di FA parossistica e il 20-25% dei casi di FA persistente, così classificata in quanto colpisce individui con età inferiore ai 60 anni, senza evidenza clinica o ecocardiografica di patologia cardiopolmonare, inclusa l'ipertensione arteriosa.

Sono, inoltre, state individuate alcune situazioni mediche che si associano ad un'alta probabilità di sviluppare questa tachiaritmia. L'obesità, infatti, è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di tale aritmia, verosimilmente in relazione alla dilatazione dell'atrio sinistro presente in questi soggetti. Infine anche pazienti affetti da *sleep-apnea* possono manifestare episodi di fibrillazione atriale. Anche se la causa non è chiara, si pensa che l'aritmia sia dovuta ad una situazione ipossiemica.

FISIOPATOLOGIA

I meccanismi fisiopatologici che caratterizzano la fibrillazione atriale sono complessi ed in parte non completamente conosciuti.

Attraverso osservazioni cliniche e studi istologici si sono individuati dei fattori atriali che possono essere coinvolti nelle genesi di quest'aritmia.

Cambiamenti istopatologici come fibrosi atriale (legata a fenomeni apoptotici) o perdita della massa muscolare atriale sono presenti nella maggior parte dei pazienti con FA, anche se è difficile stabilire se tali cambiamenti siano dovuti alla fibrillazione atriale o siano associati a patologie cardiache sottostanti; ad esempio la fibrosi può precedere l'inizio della fibrillazione atriale e la giustapposizione di placche di fibrosi con tessuto atriale normale giustifica la disomogeneità della conduzione.

Inoltre recenti studi dimostrano come la dilatazione atriale attivi diverse vie molecolari, incluso il sistema renina-angiotensina-aldosterone (**RAAS**). In alcuni pazienti, infatti, sembra esserci un'aumentata espressione dell'*Angiotensin Converting Enzyme* (**ACE**) da parte delle cellule miocardiche. L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, attraverso un aumento dello stress di parete, il rimodellamento strutturale, l'attivazione neuroormonale e

l'ipokaliemia possono facilitare l'insorgenza di fenomeni elettrofisiologici in grado di dare origine all'aritmia.

Dal punto di vista elettrofisiologico, nell'innescò e nel mantenimento della fibrillazione atriale sono coinvolti principalmente due meccanismi:

1. presenza di *trigger* focali: situazione in cui si ha un aumentato automatismo in uno o più focolai (ad esempio, le vene polmonari) che si depolarizzano spontaneamente (fibrillazione atriale focale - "fibrillazione atriale genera fibrillazione atriale") **(5)**;
2. presenza di circuiti multipli di rientro ("*multiple wandering reentry wavelets*") (fibrillazione atriale da rientro) **(6-7)**: situazione in cui si ha una variazione della conduzione attraverso la presenza di circuiti aberranti.

In sintesi, le alterazioni istopatologiche degli atri comportano differenze del periodo refrattario nel tessuto atriale e promuovono meccanismi di rientro. Un più breve periodo refrattario promuove la fibrillazione atriale. Oltre a queste anomalie che sono alla base della fibrillazione atriale, l'episodio aritmico è in genere scatenato da un evento precipitante ("*trigger*"). E' probabile, dunque, che la fibrillazione atriale risulti da entrambi i suddetti meccanismi **(8)**.

La presenza di foci triggeranti ectopici in grado di scatenare la fibrillazione atriale è sostenuta da osservazioni cliniche in cui la possibilità di eliminare il focus conduce all'estinzione dell'aritmia. Questi foci si localizzano soprattutto a livello delle vene polmonari, ma anche a livello della vena cava superiore, nel legamento di Marshall, nella parete posteriore dell'atrio di sinistra, nella cresta terminalis e nel seno coronarico.

Haissaguerre e collaboratori hanno dimostrato che nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica i foci ectopici che scatenano la fibrillazione atriale si localizzano in più del 94% dei casi a livello delle vene polmonari. **(9)**. Infatti le vene polmonari rappresentano una struttura anatomica di transizione tra il tessuto vascolare e la muscolatura atriale tale da creare aree di disomogeneità caratterizzate da instabilità elettrofisiologica. Studi istologici hanno inoltre dimostrato che parte del tessuto muscolare cardiaco dotato di proprietà elettriche si estende all'interno delle vene polmonari.

Secondo invece il modello di un circuito di rientro multiplo, la fibrillazione sarebbe legata ad un fronte d'onda primario che si divide in multiple onde figlie, che rientrano seguendo percorsi casuali all'interno dell'atrio **(10)**.

Il numero delle onde originate dipende dal periodo refrattario, dalla massa e dalla velocità di conduzione nelle diverse parti dell'atrio sinistro. Questi meccanismi non sono mutuamente esclusivi, ma possono coesistere e influenzarsi.

Recenti studi eseguiti in cuori isolati hanno ipotizzato la presenza di rotori stabili all'interno degli atri che si automantengono e che l'attivazione ad alta frequenza di questi rotori sfoci nell'attivazione dei diversi *patterns* che caratterizzano la fibrillazione atriale (11) (Fig. 3 e Fig. 4).

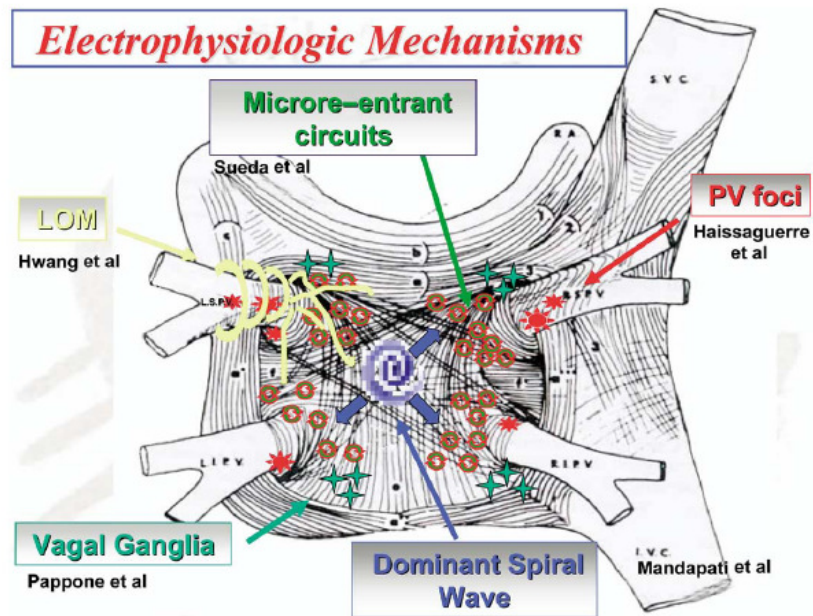


Fig. 3. Rotori che sostengono la fibrillazione atriale a livello della parete posteriore dell'atrio sinistro, possibili *target* dell'ablazione transcateretere.

Atrial Fibrillation

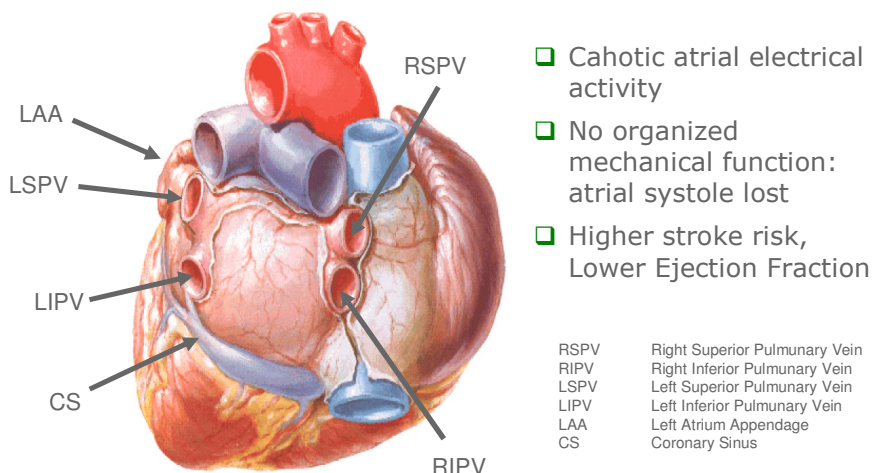


Fig. 4. Meccanismi fisiopatologici alla base della fibrillazione atriale.

Uno studio condotto da Pappone e collaboratori (12) ha dimostrato l'importanza dei gangli vagali nella patogenesi della fibrillazione atriale. Secondo questo studio, un'abolizione

completa dei riflessi vagali evocati attorno agli osti delle vene polmonari riduce significativamente le recidive aritmiche post-ablazione. Tutte queste osservazioni hanno fornito la base razionale per lo sviluppo di procedure invasive finalizzate al trattamento della fibrillazione atriale mediante ablazione del substrato aritmico.

Dopo che si è instaurata la fibrillazione, si assiste ad un fenomeno chiamato “rimodellamento elettrofisiologico”. In altri termini la fibrillazione atriale è in grado di perpetuarsi e automantenersi poichè capace di influenzare le caratteristiche elettriche delle cellule cardiache atriali, come per esempio la riduzione del periodo refrattario.

Infine, va sempre tenuto a mente che la fibrillazione atriale è associata a molteplici modificazioni elettrofisiologiche cellulari e tessutali che promuovono il mantenimento e la ricorrenza dell’aritmia dopo cardioversione (**13-14**). Quando persiste nel tempo, la FA può causare un rimodellamento dell’atrio, caratterizzato da fibrosi “a chiazze”, abnorme ed eccessiva deposizione di collagene, infiltrazione grassa del nodo senoatriale, alterazioni molecolari dei canali ionici, alterazioni del *pattern* di depolarizzazione e della bioenergetica cellulare, apoptosi. Il rimodellamento cronico determina un ingrandimento irreversibile dell’atrio. Tanto più a lungo persiste l’aritmia, tanto più difficile risulta il ripristino del normale ritmo sinusale. Possiamo riassumere affermando che la fibrillazione atriale tende a generare fibrillazione atriale; inoltre, dopo aver superato un punto critico, una fibrillazione atriale parossistica si autoperpetua e diventa persistente.

CONSEGUENZE EMODINAMICHE

Gli impulsi elettrici caotici che interessano l’atrio, si propagano ai ventricoli passando attraverso il nodo atrioventricolare (**NAV**).

In condizioni normali (assenza di via accessoria o disfunzione di His-Purkinje) il NAV limita la conduzione elettrica durante la fibrillazione atriale. La conduzione attraverso il nodo AV è influenzata dalla refrattarietà intrinseca del nodo stesso, dal tono autonomico e dalla assunzione di farmaci come la digossina.

La conduzione dell’attività elettrica atriale durante la fibrillazione atriale attraverso una via accessoria può determinare un’elevata risposta ventricolare con possibile degenerazione in fibrillazione ventricolare.

Durante la fibrillazione atriale si vengono a creare le seguenti conseguenze emodinamiche:

1. perdita dell’attività meccanica atriale sincrona
2. risposta ventricolare irregolare

3. frequenza cardiaca rapida
4. riduzione del flusso coronarico

In maniera più dettagliata:

1. La perdita della contrazione atriale può determinare una marcata riduzione della gittata cardiaca, soprattutto nei casi in cui vi sia un'alterazione del riempimento ventricolare, come nella stenosi della mitrale, nell'ipertensione arteriosa di grado moderato e nella cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva.
2. La risposta ventricolare irregolare può determinare una riduzione dell'output cardiaco con conseguente ipotensione.
3. Una risposta ventricolare rapida può determinare un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare con conseguente aumento delle pressioni a monte e quindi nel circolo polmonare.

Inoltre un'elevata risposta ventricolare protratta nel tempo può dare origine ad una cardiomiopatia dilatativa (“*tachycardia-induced cardiomyopathy*”). Il meccanismo di questo fenomeno non è noto, anche se vengono avanzate alcune ipotesi come la deplezione di substrati energetici a livello del miocardio, una variazione della concentrazione di calcio o fenomeni di rimodellamento. Questo fenomeno in una fase iniziale è reversibile e tende a risolversi attraverso terapia di controllo della frequenza cardiaca.

4. Gli impulsi elettrici atriali che si propagano ai ventricoli possono interferire con il ciclo cardiaco così da determinare una riduzione del flusso coronarico.

CONSEGUENZE TROMBOEMBOLICHE

Una delle problematiche principali legate alla fibrillazione atriale è la possibilità che si verifichino fenomeni tromboembolici.

La patogenesi del tromboembolismo nei pazienti con questa forma di aritmia è complessa, in quanto non dipende solamente dall'aritmia ma anche dalla presenza di patologie concomitanti.

Infatti, si stima che più del 25% degli *stroke* che colpiscono i pazienti con FA siano dovuti a patologia cerebrovascolare intrinseca come ipertensione arteriosa o stenosi carotidea.

La fibrillazione atriale comporta un'attivazione incoordinata degli atri con conseguente perdita della contrattilità atriale tale da determinare stasi a livello atriale favorendo la

formazione di trombi. Assieme alla stasi venosa si possono associare altre condizioni che favoriscono la trombosi come la disfunzione endoteliale o situazioni di ipercoagulabilità.

L'auricola di sinistra rappresenta la principale struttura anatomica in cui si formano i trombi, essendo coinvolta nel 95% dei casi.

VALUTAZIONE INIZIALE DEL PAZIENTE AFFETTO DA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Gli esami standard che possono essere utilizzati per valutare la funzione cardiaca e riconoscere le più comuni condizioni patologiche associate alla fibrillazione atriale comprendo l'elettrocardiogramma, l'esame emocromocitometrico, gli esami ematochimici, la misurazione dei livelli dell'ormone tireotropo, la radiografia del torace e l'ecocardiogramma transtoracico (**Tab. 1**).

Tab.1. Valutazione iniziale del paziente con FA	
Esame	Obiettivo
RX torace	Identificare possibili patologie polmonari (es. polmonite, BPCO)
Emocromo	Identificare eventuali patologie associate (es. anemia, infezioni)
Esami ematochimici	Identificare alterazioni elettrolitiche, disfunzione epatica e/o renale, compenso glicemico
Ecocardiogramma transtoracico	Valutazione di: dimensioni e morfologia delle camere cardiache; funzione contrattile globale e segmentaria; struttura e funzione delle valvole; giunzione epi-pericardica
ECG	Diagnosi di FA ed identificazione di eventuali altre aritmie; segni di altre condizioni cardiache (es. ipertrofia ventricolare sinistra, ischemia, sofferenza miocardica)
Profilo ormonale tiroideo	Ipo- o iper-tiroidismo

CONSEGUENZE CLINICO-PROGNOSTICHE

Le conseguenze cliniche della FA sono principalmente legate alle alterazioni emodinamiche dovute alla perdita della contrazione atriale e alla frequenza di risposta ventricolare.

Questa aritmia può provocare ipotensione, episodi ischemici o sincopali (es. pausa patologica alla cessazione dell'aritmia, sindrome *brady-tachy*).

L'assenza di attività contrattile atriale determina stasi venosa a livello atriale favorendo i fenomeni tromboembolici. Infatti, i pazienti con FA hanno un aumentato rischio di ictus ischemico nel lungo tempo con un rischio di stroke del 3-8% l'anno, con un aumento del rischio relativo di ictus di 2-7 volte rispetto alla popolazione generale. Si stima che circa un ictus su sei avvenga in pazienti con fibrillazione atriale. Inoltre studi recenti hanno dimostrato che i pazienti con fibrillazione atriale sono soggetti a fenomeni microembolici a livello cerebrale asintomatici, che nel corso degli anni possono favorire lo sviluppo di demenza.

Una FA con risposta ventricolare rapida può determinare un aumento delle pressioni in atrio sinistro con conseguente congestione del circolo polmonare a monte ed episodi di scompenso cardiaco acuto.

Come abbiamo visto questa aritmia può causare cardiomiopatia indotta da tachiaritmia, reversibile solo se diagnosticata tempestivamente.

In generale si stima che questa aritmia determini un aumento della mortalità, che risulta essere doppia rispetto ai pazienti in ritmo sinusale. Inoltre la mortalità sembra influenzata dalla severità della patologia cardiaca sottostante.

Infine la fibrillazione atriale per i sintomi che determina provoca un peggioramento della qualità di vita. Studi epidemiologici hanno evidenziato che sono soprattutto i pazienti con fibrillazione atriale parossistica a lamentare peggioramento della qualità di vita, indipendentemente dalla durata e dalla frequenza degli episodi aritmici.

STRATEGIE TERAPEUTICHE PER LA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La gestione del paziente con FA prevede il raggiungimento di tre obiettivi:

- controllo della frequenza
- prevenzione dei fenomeni tromboembolici
- correzione del disturbo del ritmo

OBIETTIVI

Attualmente la terapia antiaritmica è considerata la prima scelta terapeutica per prevenire le recidive di fibrillazione atriale, tuttavia i farmaci antiaritmici utilizzati sono frequentemente inefficaci e possono dare origine ad importanti effetti collaterali.

Di fronte ai limiti della terapia farmacologica e all'aumento delle conoscenze elettrofisiologiche che stanno alla base della fibrillazione atriale, in questi ultimi anni sono andate sviluppandosi procedure terapeutiche invasive basate sull'eliminazione del substrato aritmico.

L'ablazione della fibrillazione atriale mediante radiofrequenza si è dimostrata efficace nei pazienti con fibrillazione atriale e può essere considerata una realistica alternativa alla terapia farmacologica antiaritmica.

Recentemente sono stati pubblicati 3 *trial* randomizzati che dimostrano la netta superiorità della strategia ablativa della fibrillazione atriale rispetto agli antiaritmici.

Il primo studio, condotto da Wazni e collaboratori, era uno studio pilota multicentrico condotto su circa 70 pazienti con storia di fibrillazione atriale parossistica e/o persistente. I pazienti candidati alla terapia farmacologica ricevevano la dose massimale tollerata di propafenone, flecainide, sotalolo o di amiodarone, mentre l'altra popolazione di pazienti è stata sottoposta ad ablazione mediante tecnica di isolamento delle vene polmonari (15).

In un altro studio multicentrico randomizzato, Stabile e collaboratori riportano che la terapia ablativa combinata con i farmaci antiaritmici è superiore alla sola terapia farmacologica nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica e/o persistente (16).

Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato che l'isolamento circonfrenziale delle vene polmonari è più efficace dell'amiodarone nel mantenimento del ritmo sinusale ad un anno nei pazienti con fibrillazione atriale permanente (17).

L'ablazione transcateretere mediante radiofrequenza (TC-RF) è attualmente raccomandata in classe I (livello di evidenza A) per il trattamento di pazienti con FA parossistica e atrio sinistro di dimensioni normali o lievemente aumentate o con frazione di eiezione del ventricolo sinistro lievemente depressa (18); tuttavia mancano dati di *outcome* a lungo termine per supportare tale raccomandazione.

La FA parossistica ha una naturale progressione nella forma persistente, con un tasso stimato pari al 15-30% in 1-3 anni (19-21). Rimane tuttora sconosciuto il ruolo dell'ablazione TC-RF e della terapia antiaritmica nell'influenzare tale progressione.

I dati disponibili in letteratura dimostrano la superiorità dell'ablazione TC-RF rispetto alla terapia farmacologica antiaritmica convenzionale nella prevenzione delle recidive aritmiche di FA in un periodo di follow-up di un anno (17,22,23). Si tratta, ovviamente, di una finestra temporale piuttosto breve, specialmente se si tiene conto della natura di tale patologia, della sua progressione e delle complicazioni ad essa associate.

Abbiamo quindi condotto un studio randomizzato (*"Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation"-APAF TRIAL*) per determinare se l'ablazione circonfrenziale delle vene polmonari (*"Circumferential Pulmonary Vein Ablation" CPVA*) fosse superiore alla terapia antiaritmica nel mantenimento del ritmo sinusale a quattro anni nei pazienti affetti da una lunga storia di fibrillazione atriale parossistica.

METODI

Questo studio è stato realizzato per confrontare l'efficacia relativa della CPVA e della terapia farmacologica antiaritmica nel trattamento della fibrillazione atriale parossistica.

Tutti i pazienti con fibrillazione atriale parossistica afferenti da settembre 2009 ad ottobre 2010 presso il nostro laboratorio di elettrofisiologia e cardiostimolazione (Ospedale San Raffaele, Milano e Villa Maria Cecilia Hospital, Cotignola, Ravenna) sono stati selezionati in base ai criteri di inclusione ed esclusione di questo studio. Su un totale di 334 pazienti analizzati, 136 pazienti sono stati esclusi per aver assunto precedentemente farmaci antiaritmici o per la presenza di altri criteri di esclusione; quindi 198 pazienti sono stati arruolati in questo trial da settembre 2009.

Al momento dell'arruolamento i pazienti erano casualmente assegnati ad una delle due strategie terapeutiche: CPVA o terapia farmacologica antiaritmica a lungo termine (**Fig. 5**).

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato, precedentemente approvato dal Comitato Etico.

I **criteri di inclusione** erano i seguenti: età compresa tra 18 e 70 anni; storia di episodi di FA da oltre sei mesi e *burden* di FA >2 episodi al mese negli ultimi sei mesi (valutazione mediante sistema di monitoraggio domestico tramite cardiotelefono).

FA persistente, diametro atriale sinistro >65mm, frazione di eiezione (**FE**) <35%, segni e/o sintomi di scompenso cardiaco e classe funzionale *NYHA* II erano considerati **criteri di esclusione** (**Tab. 2**).

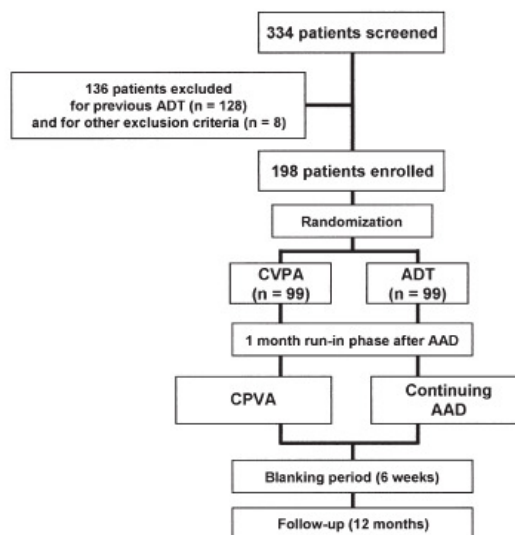
Tab.2. Criteri di Inclusione ed Esclusione.

Inclusion criteria
Age >18 or <70 yrs
Creatinine concentration <1.5 mg/dl
AF history >6 months
AF burden >2 episodes/month in the last 6 months*
Exclusion criteria
AF secondary to transient or correctable abnormality
Intra-atrial thrombus, tumor precluding catheter insertion
LA diameter >65 mm
Left ventricular ejection fraction <35%
HF symptoms > NYHA functional class II
Prior ADT therapy with amiodarone, flecainide, and sotalol
Contraindication to beta-blocking therapy
Patients with rheumatic mitral valve disease
Unstable angina or acute or prior myocardial infarction (<6 months)
Wolff-Parkinson-White syndrome
Renal or hepatic failure
Implanted device (pacemaker or cardioverter-defibrillator)
Need for antiarrhythmic therapy for arrhythmias other than AF
Contraindication to ADT† or anticoagulation with warfarin
History of a cerebrovascular accident
Prior attempt at catheter or surgical ablation for AF

*The AF burden was quantified before enrolment by review of patient charts.
†Thyroid dysfunction, interstitial lung disease with DLCO <70% of predicted or severe asthma, QT interval exceeding 400 ms, symptomatic sinus node or atrioventricular node dysfunction unless a pacemaker is implanted, or evidence of stress-induced myocardial ischemia.

ADT = antiarrhythmic drug therapy; AF = atrial fibrillation; DLCO = diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; HF = heart failure; LA = left atrial; NYHA = New York Heart Association.

Fig. 5. Disegno dello studio. I pz. arruolati sono stati randomizzati ad ablazione (CPVA) (n = 99) o a terapia farmacologica antiaritmica (ADT) (n = 99). Dopo 4 settimane di terapia farmacologica (*run-in phase*), i pz. sono stati trattati in base al braccio di randomizzazione (CPVA o ADT).



STRATEGIA ABLATIVA

L'ablazione circonfrenziale delle vene polmonari è una procedura mini-invasiva che prevede l'isolamento elettrico delle vene polmonari, principale sede di foci ectopici capaci di generare la fibrillazione atriale.

Questa tecnica prevede la puntura della vena femorale destra, mediante tecnica di Seldinger, per l'introduzione di un elettrocaterete quadripolare in apice del ventricolo destro al fine di assicurare stimolazione cardiaca in caso di necessità. Un elettrocaterete quadripolare viene inserito a livello del seno coronarico via vena succlavia sinistra per permettere il *pacing* dell'atrio sinistro.

Durante monitoraggio arterioso invasivo della pressione arteriosa attraverso incannulamento dell'arteria radiale sinistra, viene eseguita la puntura transettale, mediante approccio fluoroscopico, utilizzando un ago di Brockenbrough ed un introduttore Mullins. Dopo puntura transettale, viene somministrata eparina in base al peso corporeo del paziente e si procede alla determinazione dell'ACT (*Activated Clotting Time*), assicurandosi di mantenerlo entro valori tra 250-300 secondi.

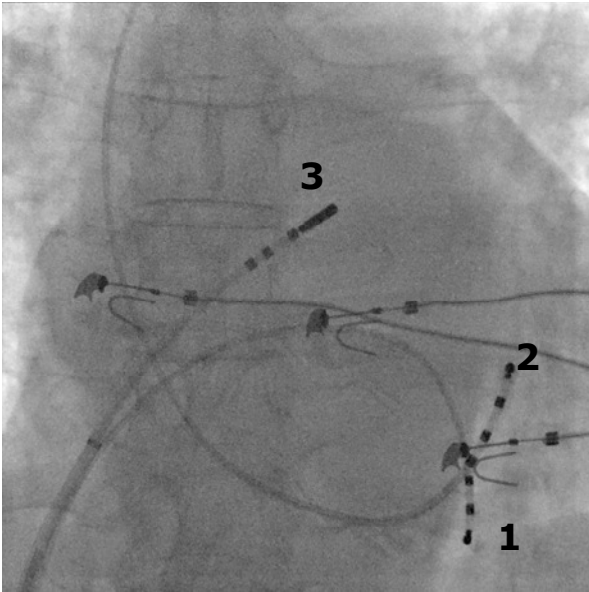


Fig. 6. Posizione scopica degli elettrocateri: **1** RV pacing/sensing; **2** CS pacing/sensing; **3** Ablation catheter.

Quindi attraverso l'accesso femorale viene inserito il catetere ablatore che attraverserà la puntura transettale appena eseguita (**Fig. 6**). Mediante il catetere di mappaggio/ablazione viene eseguita la ricostruzione tridimensionale elettro-anatomica dell'atrio sinistro, iniziando con l'identificazione degli osti delle quattro vene polmonari, in seguito delle pareti atriali ed infine dell'anulus mitralico.

La ricostruzione dell'atrio sinistro avviene mediante tre criteri:

1. fluoroscopia
2. impedenza
3. attività elettrica

Entrando all'interno delle vene polmonari, sull'immagine fluoroscopica si riesce ad identificare quando il catetere esce dall'ombra cardiaca; i valori dell'impedenza in genere aumentano intorno ai 150-180 Ω e l'attività elettrica scompare. Al fine di una ricostruzione più accurata dell'anatomia atriale sinistra, è possibile integrare le informazioni ottenute con il mappaggio elettrofisiologico ed elettroanatomico con quelle derivanti dalla ricostruzione angiografica tridimensionale dell'atrio sinistro ottenute mediante l'iniezione di mezzo di contrasto in arteria polmonare con catetere *pig-tail* e la successiva atriografia sinistra tridimensionale mediante scansione rotazionale con sistema DYNA-CT (**Fig. 7 e Fig. 8**). Il mappaggio e la procedura ablativa avvengono utilizzando come segnale di riferimento il segnale elettrico atriale del seno coronarico se il paziente è in ritmo sinusale o il segnale ventricolare destro nel caso in cui la procedura venga eseguita in corso di fibrillazione atriale. La procedura di mappaggio viene eseguita muovendo il catetere verso numerosi e sequenziali punti all'interno dell'atrio sinistro e delle vene polmonari mediante il sistema di mappaggio non fluoroscopico *CARTO 3* (Biosense-Webster, Diamone Bar California) o *EnSite Velocity* (St. Jude Medical, St.Paul, Minnesota).

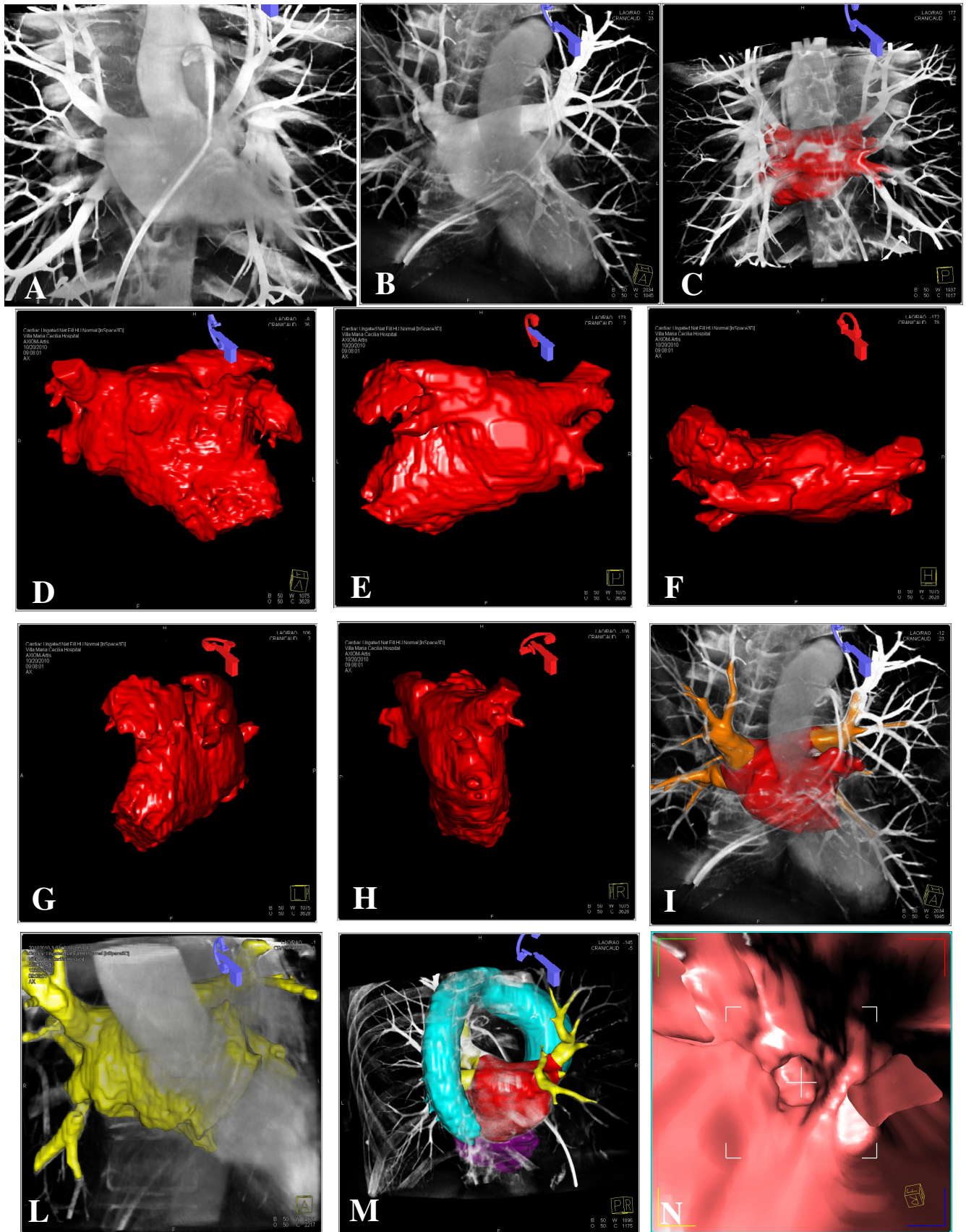


Fig. 7. Esempio di ricostruzione tridimensionale fluoroscopica dell'atrio sinistro e delle vene polmonari mediante angiografia rotazionale con sistema DYNA-CT (A-M) e navigazione virtuale all'interno della vena polmonare superiore sinistra (N).

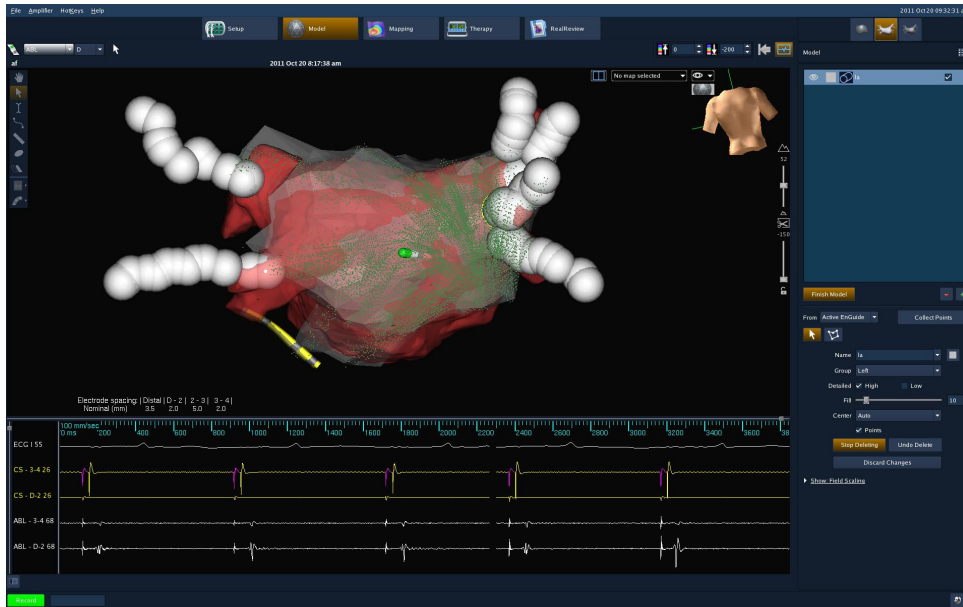


Fig. 8. *Merging* della mappa elettroanatomica non fluoroscopica dell'atrio sinistro e delle vene polmonari e di quella ottenuta mediante atriografia sinistra rotazionale.

Al mappaggio e alla ricostruzione dell'atrio sinistro segue la procedura ablativa mediante applicazioni seriate di radiofrequenza.

Energia di radiofrequenza viene applicata sull'endocardio atriale con un generatore di radiofrequenza programmato con un valore massimo di temperatura di 43°C e con una potenza limite di 38 W al fine di ridurre il rischio di complicanze alle strutture adiacenti. Le applicazioni di radiofrequenza avvengono attraverso un catetere irrigato (3,5 mm Cool-Path Duo, St. Jude Medical o Thermo-Cool Navistar, Biosense-Webster).

La configurazione standard delle lesioni in atrio sinistro prevede l'*encircling* delle vene polmonari a circa 5 mm di distanza dai loro osti; la radiofrequenza è applicata alla giunzione tra l'ostio di ciascuna vena polmonare e la parete posteriore dell'atrio sinistro, creando lesioni circolari intorno a ciascuna vena. Viene inoltre eseguita una lesione lineare di connessione tra le lesioni circolari intorno alle vene superiori e intorno alle vene inferiori così da isolare elettricamente la parete posteriore dell'atrio sinistro.

Viene quindi realizzata una linea che congiunge le vene polmonari superiori a livello del tetto ed una linea che congiunge la vena polmonare inferiore sinistra con l'*anulus* mitralico (linea dell'istmo mitralico) al fine di prevenire l'insorgenza di tachicardia atriale macroorientante. Alla configurazione standard delle lesioni sono inoltre aggiunte linee a livello del seno coronarico e del setto interatriale sinistro (**Fig. 9**).

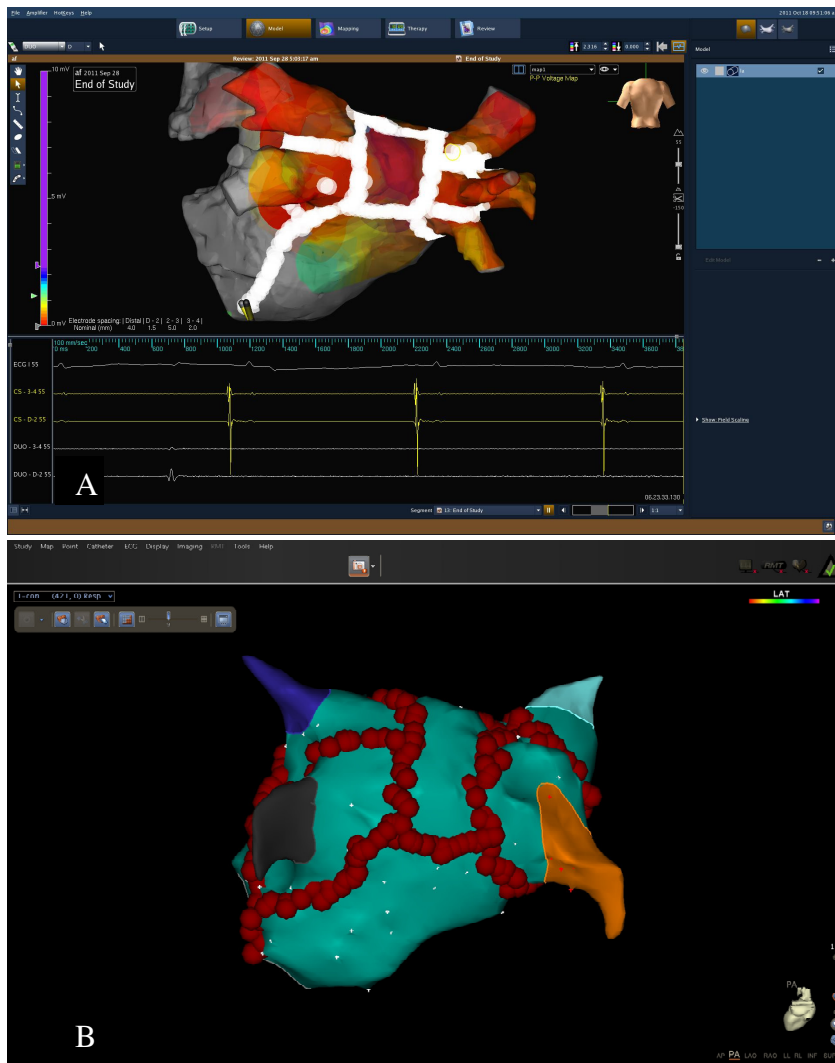


Fig.9.

Mapa elettroanatomica con CPVA e linee di lesione aggiuntive realizzata mediante sistema di mappaggio non fluoroscopico EnSite Velocity (A) o CARTO 3 (B).

L'*endpoint* per il raggiungimento di una lesione efficace è l'abbattimento del potenziale elettrico atriale di almeno il 90% o il raggiungimento di un voltaggio inferiore a 0,05 mV all'interno della regione isolata (17). Al fine di verificare il completo isolamento elettrico delle vene polmonari, al termine della CPVA viene realizzata la mappa di voltaggio (Fig. 10). Inoltre in tutti i pazienti è stata eseguita l'ablazione profilattica dell'istmo tra vena cava inferiore ed anello tricuspidalico (VCI-AT) per prevenire gli episodi di flutter atriale (Fig. 11).

Al termine della procedura i pazienti sono stati monitorati mediante telemetria in reparto per 24 ore. A tutti i pazienti è stata infusa eparina sodica endovena (e.v.) per 24 h, mentre il warfarin veniva aggiunto in terapia a partire dal giorno successivo all'ablazione.

Per diminuire la probabilità di precoci aritmie atriali legate a fenomeni irritativi indotti dalla radiofrequenza e capaci di interferire con il processo di rimodellamento, tutti i pazienti sottoposti a CPVA venivano trattati per le prime 6 settimane successive alla procedura

ablativa con farmaci antiaritmici. Eventuali recidive aritmiche durante questo periodo non sono state considerate un insuccesso della CPVA (*blanking period*). Trascorse le prime 6 settimane iniziava il periodo di *follow-up*. In caso di recidive di FA o di episodi di tachicardia atriale dopo le prime sei settimane, è stata eseguita una seconda procedura di ablazione (*redo procedure*), a patto che il paziente lo richiedesse.

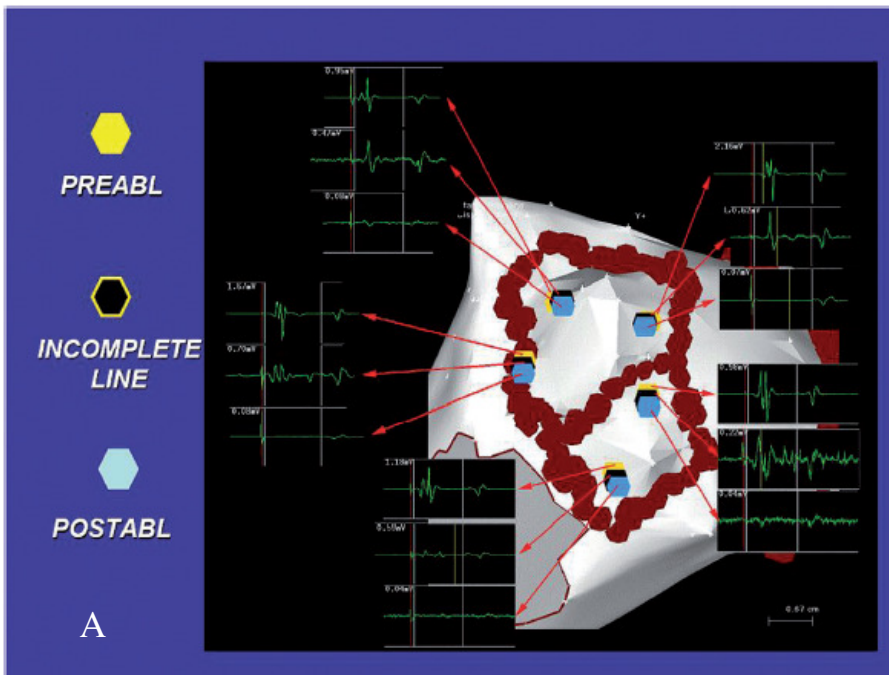
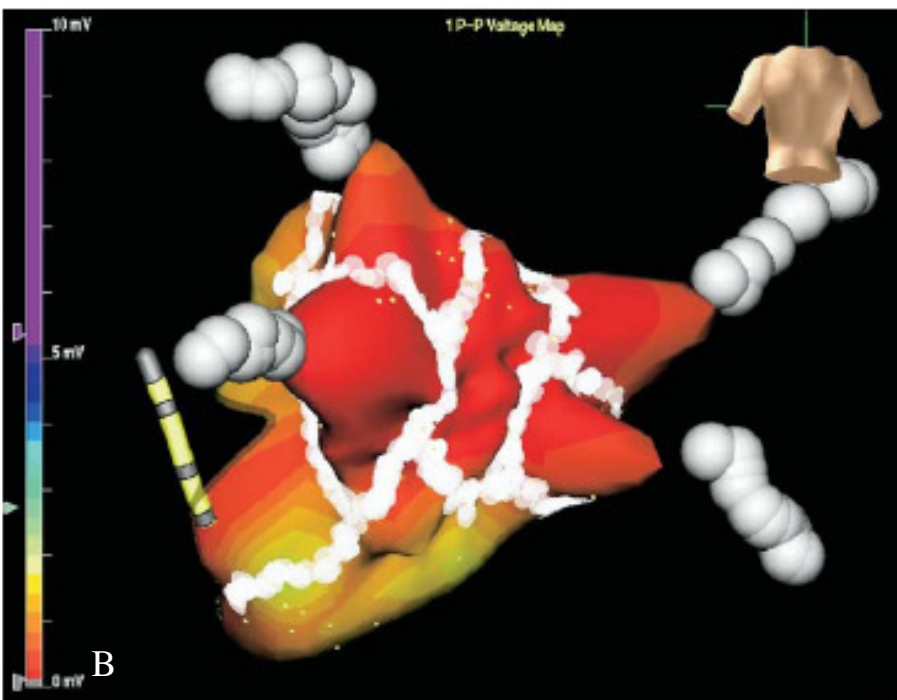


Fig. 10.

(A) L'immagine mostra come durante erogazione di radiofrequenza i potenziali elettrici atriali locali si riducono progressivamente di ampiezza fino a scomparire completamente.

(B) Visione posteriore di una mappa di voltaggio post-CPVA realizzata mediante sistema EnSite Velocity.



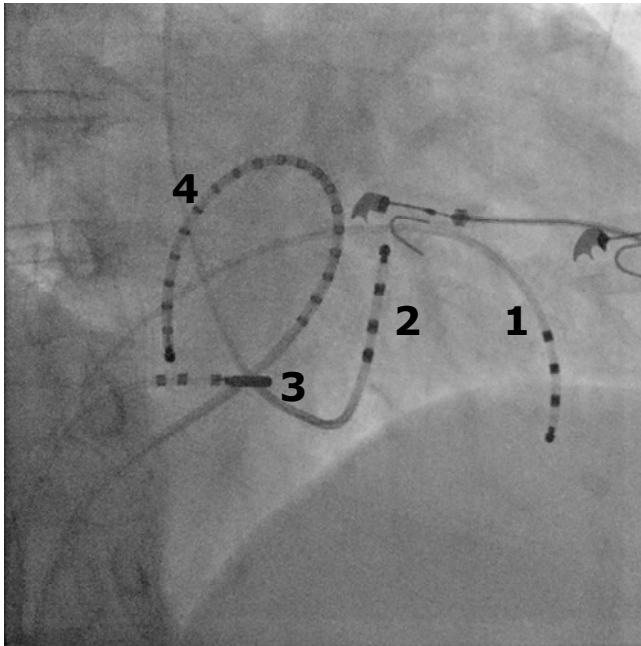


Fig. 11.

Proiezione obliqua anteriore destra: è possibile individuare l'elettrocattetero quadripolare di stimolazione temporanea in apice del ventricolo destro (1), l'elettrocattetero quadripolare in seno coronarico (2), l'elettrocattetero duodecapolare in atrio destro (4) e l'elettrocattetero di mappaggio/ablazione con punta 8 mm (3).

STRATEGIA FARMACOLOGICA

I pazienti randomizzati alla terapia farmacologica sono stati sottoposti alla massima dose tollerata di farmaci antiaritmici. I farmaci usati in questo studio sono stati:

- **flecainide** = antiaritmico di classe IC che agisce sui canali del sodio: la dose orale iniziale è stata di 100 mg ogni 12h fino ad un dosaggio massimo di 300 mg/die;
- **sotalolo** = antiaritmico di classe III che agisce sui canali del potassio: la dose orale iniziale è stata di 80 mg ogni 8h fino ad un dosaggio massimo di 320 mg/die;
- **amiodarone** = antiaritmico di classe III che agisce sui canali del potassio: la dose orale è stata inizialmente di 600 mg/die per una settimana, in seguito 400 mg/die nella settimana successiva e infine una dose di mantenimento di 200 mg/die.

Il massimo dosaggio tollerabile veniva stabilito in base alla risposta clinica e/o alla presenza di effetti collaterali.

Il dosaggio di ciascun farmaco veniva ridotto in caso di comparsa di effetti collaterali intollerabili, e il trattamento veniva sospeso qualora gli effetti indesiderati persistevano. Anche in presenza di recidive aritmiche, il paziente poteva mantenere lo stesso farmaco antiaritmico e la stessa dose se il cardiologo riteneva che fosse stata raggiunta un'accettabile risposta clinica in base alla durata o alla frequenza dei precedenti episodi aritmici. Nel caso in cui il primo farmaco assegnato si fosse rilevato fallimentare al massimo dosaggio tollerato, la scelta del secondo farmaco veniva eseguita dall'aritmologo basandosi sugli altri farmaci antiaritmici o una combinazione di 2 farmaci usati in questo studio.

Il tempo minimo entro il quale si poteva considerare inefficace la seconda terapia antiaritmica era di 3 mesi.

Dopo aver sperimentato 2 diverse strategie farmacologiche inefficaci, i pazienti con FA parossistica (**FAP**) potevano crossare nel gruppo CPVA ed essere sottoposti a terapia ablativa. Tutti i pazienti sono stati scoagulati con Warfarin mantenendo valori di INR (*International Normalized Ratio*) tra 2-3. La terapia anticoagulante è stata sospesa se il ritmo sinusale persisteva per più di 6 settimane senza episodi di fibrillazione atriale. In ogni caso la terapia anticoagulante con warfarin è stata stabilita in base alla valutazione del rischio di *stroke* secondo il *CHADS* [*Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years, Diabetes, Stroke*] score.

FOLLOW-UP

Tutti i pazienti sono stati valutati presso i nostri ambulatori di aritmologia durante il periodo iniziale di screening prima della randomizzazione e dopo 3, 6 e 12 mesi dalla randomizzazione.

Trascorso il primo anno di follow-up intensivo, i pazienti sono stati seguiti per ulteriori tre anni con cadenza trimestrale e ogniqualvolta avessero la necessità di una visita medica.

La valutazione iniziale prevedeva anamnesi, con particolare attenzione alle malattie cardiovascolari ed endocrine, esame obiettivo, esami ematochimici completi, esame delle urine ed esame ecocardiografico transesofageo, al fine di escludere la presenza di trombosi auricolare sinistra (esame ripetuto poi al primo anno di follow-up) (**Fig. 11**).

I pazienti che ricevevano una terapia a lungo termine con amiodarone sono stati valutati attraverso un RX del torace e un esame oculistico per valutare potenziali depositi corneali.

Inoltre a ciascun paziente è stato fornito un apparecchio per la registrazione transtoracica dell'ECG (Life Watch Technologies, Rosemont, IL, USA), con l'indicazione ad effettuare una registrazione della durata di trenta secondi almeno 5 giorni alla settimana, nonché in presenza di sintomi suggestivi di FA. Tutti i tracciati cardiotelefonici sono stati interpretati da due aritmologi non a conoscenza del gruppo di appartenenza del paziente. In caso di disaccordo diagnostico, l'interpretazione finale del tracciato veniva eseguita da uno dei due cardiologi.

Per essere considerata recidiva di fibrillazione atriale, la durata dell'aritmia doveva essere superiore a 5 secondi.

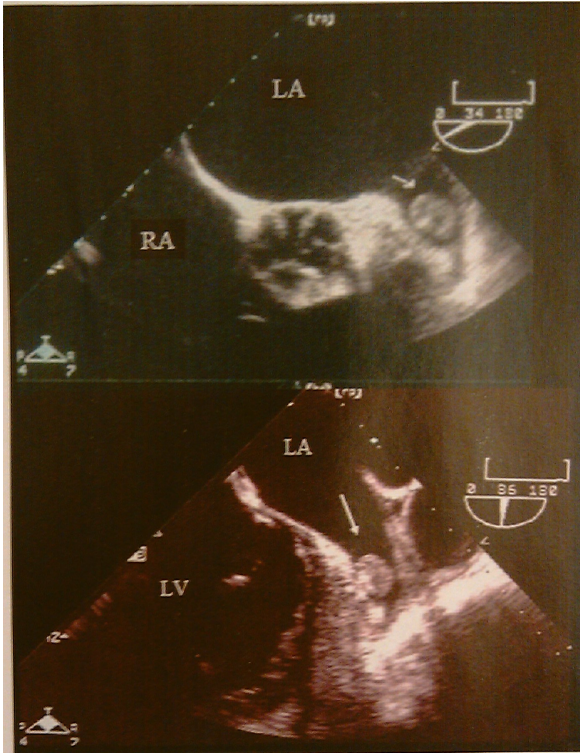


Fig. 11.

Immagine ecografica trans esofagea di trombi (indicati dalle frecce) a livello dell'auricola sinistra. (**LA** = atrio sinistro; **LV** = ventricolo sinistro; **RA** = atrio destro)

END POINT

I principali *end-point* che abbiamo valutato in questo trial sono:

- assenza di eventi aritmici (FA e TA) durante i 4 anni di follow-up nei pazienti sottoposti a terapia antiaritmica o ablativa (indipendentemente da eventuali *cross-over* tra i due gruppi);
- presenza di eventuali complicanze o numero di ospedalizzazioni in entrambi i gruppi di studio;
- analisi mensile del ritmo cardiaco nei pazienti sottoposti ad ablazione, in base al sistema di mappaggio elettroanatomico non fluoroscopico o del catetere ablatore utilizzato durante la procedura.

ANALISI STATISTICA

Sulla base dell'ipotesi conservativa che il ritmo sinusale dovrebbe essere mantenuto ad un anno nel 75% dei pazienti sottoposti ad ablazione circonferenziale delle vene polmonari (**4,5**) e nel 50% dei pazienti assegnati come gruppo di controllo alla terapia farmacologica (**16**), un valore minimo di 85 pazienti è stato richiesto in ogni gruppo per avere una potenza del 90% con un valore di significatività alfa a 2 code pari a 0.05. Considerando l'eventualità che alcuni pazienti sarebbero potuti uscire dallo studio o essere persi al follow-up, il numero di soggetti

da arruolare per questo studio è stato aumentato del 15% per ogni gruppo. I dati sono espressi come valori medi \pm deviazione standard (SD) e analizzati usando il metodo “intenzione a trattare” (*intention-to-treat method*). Le variabili continue sono state confrontate con il *t* test per dati indipendenti, utilizzando il Levene’s test per valutare l’eguaglianza delle varianze, e con il test *t* per campioni appaiati, quando appropriato. Le variabili categoriche sono state analizzate con il test del chi-quadrato (*chi-square test*). Allo scopo di determinare i predittori clinici di ricorrenza di fibrillazione atriale è stata effettuata l’analisi multivariata di Cox. Le curve di sopravvivenza libera da eventi per entrambi i gruppi sono state costruite con il metodo di Kaplan-Meier e confrontate tra loro con il *log-rank* test per due campioni. Un valore di $P < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. Durante il follow-up è stata anche riportata e confrontata mensilmente la prevalenza di ritmo sinusale e di tachiaritmia atriale. Per ciascun mese, la presenza di una sola registrazione del ritmo cardiaco in tachicardia atriale è stata sufficiente per classificare i pazienti come affetti da tachiaritmia atriale in quel mese. L’analisi statistica è stata effettuata con il *software* SPSS 14.0.2 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RISULTATI (APAF 1, FOLLOW-UP A 1 ANNO)

Dei 334 pazienti inizialmente valutati, 198 sono stati arruolati nello studio e randomizzati.

Il motivo più frequente del fallimento dell’arruolamento nei pazienti screenati è stata l’assunzione di una terapia antiaritmica nei 24 mesi precedenti la visita di screening. In particolare, 46 pazienti avevano precedentemente assunto amiodarone, 35 avevano assunto flecainide, 25 pazienti sotalolo e 22 una associazione di due dei suddetti farmaci.

I pazienti sono stati assegnati in modo casuale all’ablazione circonfrenziale delle vene polmonari (**gruppo CPVA** $n = 99$) o alla terapia antiaritmica (**gruppo ADT** $n = 99$) con Flecainide (Almarytm; $n = 33$), Sotalolo (Sotalex; $n = 33$), oppure con Amiodarone (Cordarone; $n = 33$).

Le caratteristiche dei pazienti dei 2 gruppi randomizzati sono mostrati in **Tabella 3**. L’età media dei pazienti arruolati era 55 ± 10 anni nel gruppo CPVA e 57 ± 10 anni nel gruppo ADT.

Sebbene molti pazienti avessero storia di ipertensione arteriosa, solo una minoranza avevano una cardiopatia strutturale associata, diabete mellito, cardiopatia ischemica o valvulopatie.

Characteristic	CPVA (n = 99)	ADT Group (n = 99)	p Value
Age (yrs)	55 ± 10	57 ± 10	0.24
Gender (M/F)	69/30	64/35	0.54
AF episode/month	6 ± 4	6 ± 6	0.81
Duration of AF (yrs)	6 ± 4	6 ± 6	0.81
LA diameter (mm)	40 ± 6	38 ± 6	0.25
Diabetes	5.1%	4%	1.00
Hypercholesterolemia	17%	21%	0.59
Hypertension	56%	57%	1.00
LVEF (%)	60 ± 8	61 ± 6	0.49
Structural heart disease			
Coronary artery disease	2%	2%	
Valvular heart disease	3%	1%	0.22
Congenital heart disease	2%	1%	
No. of previously ineffective antiarrhythmic drugs	2 ± 1	2 ± 1	0.63

CPVA = circumferential pulmonary vein ablation; LVEF = left ventricular ejection fraction; other abbreviations as in table 1.

Tab. 3.

Caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio.

Alcuni pazienti che fanno parte di questo *trial* hanno assunto precedentemente terapia con propafenone, disopiramide e chinidina (140 pazienti) o in combinazione con digossina o verapamil (58 pazienti).

GRUPPO PAZIENTI SOTTOPOSTI AD ABLAZIONE

L'ablazione circonfrenziale delle vene polmonari è stata eseguita in 99 pazienti con un tempo medio di radiofrequenza di 35± 12 minuti. Il tempo medio della durata dell'intera procedura è stato di 81 minuti ± 31 minuti. Il blocco bidirezionale a livello dell'istmo VCI-AT è stato eseguito in ogni paziente.

L'ablazione circonfrenziale delle vene polmonari è stata eseguita con un catetere ablatore di 8 mm in 50 pazienti, mentre il catetere irrigato è stato utilizzato in 49 pazienti.

Sei settimane dopo la procedura a nessun paziente del gruppo della CPVA è stata assegnata una terapia antiaritmica. Durante il *follow-up* 85 pazienti sono rimasti liberi da episodi aritmici atriali; in questi pazienti è stata sospesa la terapia anticoagulante ad eccezione di 3 pazienti, portatori di valvole protesiche.

Episodi ricorrenti di fibrillazione atriale sintomatica sono stati documentati in 11 pazienti attraverso il monitoraggio cardiotelefonico; in 5 pazienti è stato possibile controllare le recidive aritmiche attraverso farmaci come la flecainide (4 pazienti) ed il sotalolo (1 paziente). Negli altri pazienti con recidiva di FA si è scelto di eseguire una nuova procedura ablativa. In questi pazienti durante il mappaggio elettroanatomico dell'atrio sinistro si è

documentato il ripristino della conduzione a livello della vena polmonare superiore sinistra in 2 pazienti, della vena polmonare superiore destra in 2 pazienti, della vena polmonare inferiore di sinistra o di destra negli altri due. Dopo un ritocco delle precedenti linee ablativo, 5 pazienti non hanno più manifestato episodi di fibrillazione atriale nel follow-up (**Fig. 12**).

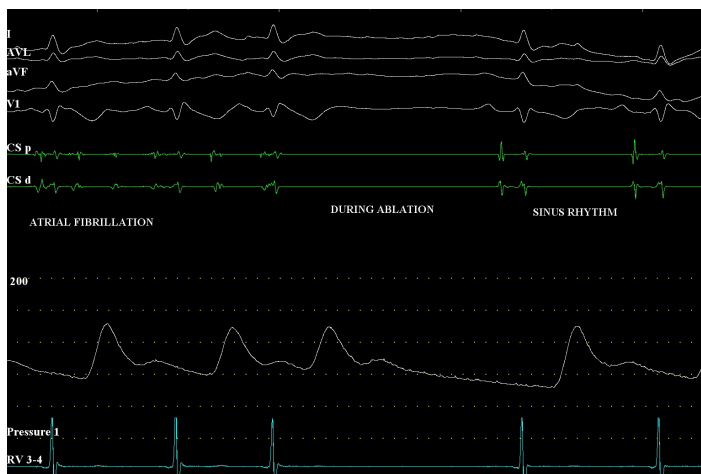


Fig. 12.

Ripristino di ritmo sinusale durante erogazione di radiofrequenza lungo linea di isolamento della vena polmonare superiore di sinistra.

Inoltre, 3 pazienti sottoposti ad ablazione hanno sviluppato una tachicardia atriale post-procedurale; una nuova procedura ablativa ha permesso il mantenimento del ritmo sinusale (**Fig. 13**).

Nei pazienti sottoposti a CPVA si è evidenziato una diminuzione delle dimensioni atriali a un anno dalla procedura ($36\text{mm} \pm 6\text{mm}$) rispetto al valore del diametro atriale pre-procedura ($40\text{mm} \pm 6\text{mm}$) ($P < 0.01$). Nessuna grave complicanza è stata osservata in questi pazienti; precocemente dopo la procedura di ablazione attraverso catetere tradizionale di 8mm, un paziente con cardiomiopatia ipertrofica apicale ha manifestato un breve attacco ischemico transitorio che si è risolto dopo pochi secondi. Un altro paziente, sottoposto a CPVA con catetere irrigato, ha manifestato minima effusione pericardica non dovuta a perforazione cardiaca e che non ha richiesto una pericardiocentesi evacuativa. Inoltre in 3 pazienti è comparsa nel *follow-up* una tachicardia atriale post-incisionale che si è risolta con una nuova procedura ablativa (**Fig.14**).

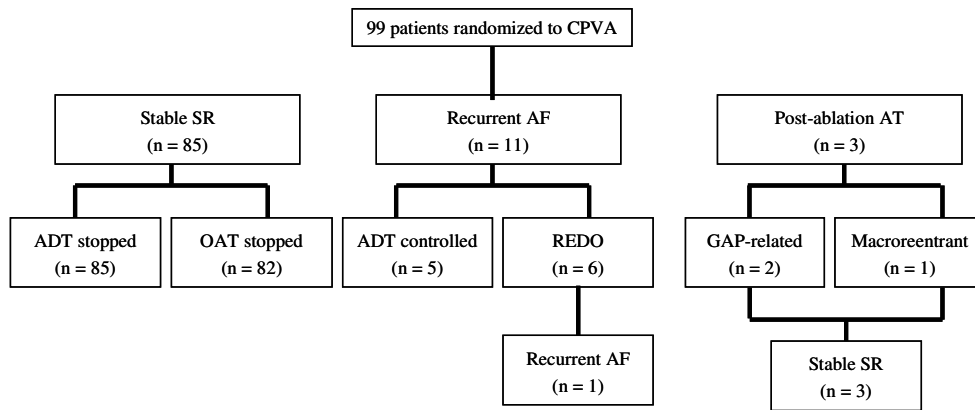


Fig. 13. *Follow-up* ad un anno dalla CPVA: dopo l'ablazione, 85 pz. hanno presentato ritmo sinusale (SR) e in 82 di questi è stata sospesa la terapia anticoagulante orale (OAT). Degli 11 pz. con fibrillazione atriale (AF) ricorrente, 6 sono stati sottoposti nuovamente ad ablazione (REDO). Solamente in 3 pz. si è sviluppata una tachicardia atriale (AT) post-ablazione e tutti e 3 sono stati sottoposti con successo a procedura re-do.

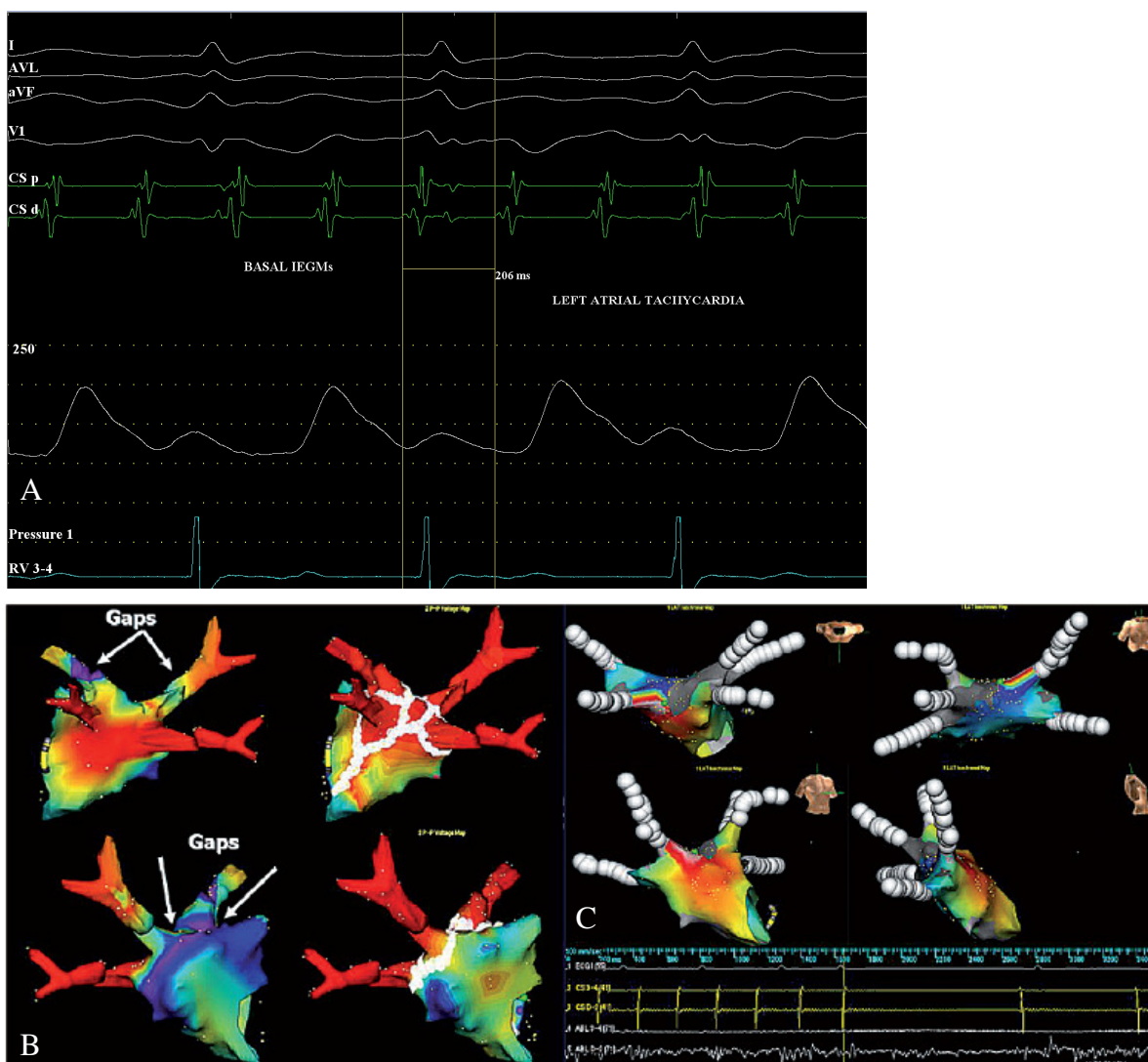


Fig. 14. Registrazione endocavitaria in corso di TA sinistra (A). Mappa di attivazione dell'atrio sn realizzata mediante sistema Velocity in pz. con TA sinistra post-ablazione incessante: evidenza di riconnessione elettrica della vena polmonare (PV) superiore sn (B-pannello sn); l'ulteriore applicazione di RF a livello del gap ha determinato il completo abbattimento dei potenziali e l'interruzione della TA, in assenza di inducibilità allo studio di controllo (B-pannello ds). Altro esempio di mappa di voltaggio in corso di TA, con evidenza di persistenza di attività elettrica in corrispondenza della VP superiore ds (C-pannello sup); l'applicazione di RF in tale sede ha nuovamente consentito di interrompere la TA e di ripristinare il ritmo sinusale (C-pannello inf).

GRUPPO PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTIARITMICA

Dei 99 pazienti randomizzati alla terapia farmacologica, solo 24 non hanno avuto episodi recidivanti di fibrillazione atriale con un singolo antiaritmico durante i 12 mesi di follow-up. Più specificamente l'amiodarone è stato efficace in 12 pazienti su 24, la flecainide in 7 e il sotalolo in 5.

Tra i 75 pazienti che hanno manifestato episodi recidivanti di fibrillazione atriale, 20 pazienti hanno presentato episodi del tutto asintomatici. Tra i pazienti (**pz.**) non *responders* alla monoterapia, 49 hanno avuto una terapia combinata di 200 mg/die di flecainide e 200 mg/die di amiodarone, mentre in 26 pazienti la terapia combinata era a base di 200mg/die di flecainide e 240mg/die di sotalolo.

Nella sottopopolazione di pazienti che ha ricevuto una terapia combinata, 11 soggetti sono stati successivamente liberi da episodi di fibrillazione atriale mentre in 22 pazienti si sono verificate recidive aritmiche, anche se con episodi meno frequenti e di più breve durata (16 pz. con amiodarone + flecainide e 6 pz. con flecainide + sotalolo). I rimanenti 42 pazienti sono stati in seguito sottoposti a procedura di ablazione del substrato aritmico. Complessivamente, amiodarone è stato somministrato a 61 pazienti, come farmaco singolo (33 pz.) o in combinazione (28 pz.) (**Fig. 15**).

I farmaci antiaritmici non hanno mostrato differenze statisticamente significative in termini di efficacia nel mantenimento del ritmo sinusale (l'amiodarone è risultato efficace nel 35% casi, la flecainide nel 19% dei casi e il sotalolo nel 11% dei casi con $P=0.11$).

Nei pazienti che hanno mantenuto il ritmo sinusale non si sono rilevate variazioni delle dimensioni atriali.

Eventi avversi significativi, tali da rendere necessaria la sospensione della terapia farmacologica antiaritmica, si sono verificati in 23 pazienti. Eventi pro-aritmici si sono manifestati in 3 pazienti che assumevano la flecainide (più specificamente tachicardia a QRS ampio si è sviluppata in 2 pazienti, mentre un paziente ha avuto un episodio di flutter atriale con conduzione atrio-ventricolare 1:1). Nei pazienti che hanno assunto amiodarone alterazioni della funzionalità tiroidea si sono verificate in 7 pazienti, mentre 11 pazienti che assumevano il sotalolo hanno avuto disfunzioni sessuali.

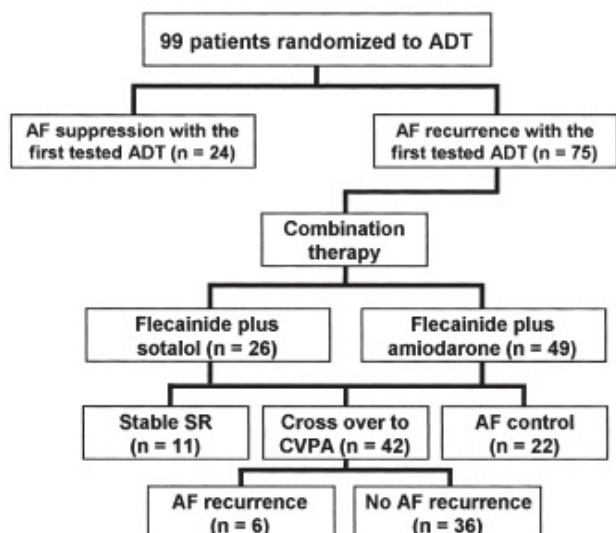


Fig. 15.

Follow-up ad un anno nel gruppo ADT. Dei pazienti randomizzati a terapia antiaritmica, 42 hanno crossato a CPVA ed ulteriori recidive di FA si sono verificate solo in 6 di questi. In base al disegno dello studio, la fibrillazione atriale era considerata sotto controllo se il pz. presentava non più di un episodio aritmico in un periodo di sei mesi.

RISULTATI (APAF 2, FOLLOW-UP A 4 ANNI)

Tutti i pazienti sono stati seguiti per un periodo di *follow-up* di 3 anni mediante visite di controllo programmate; nel 95% di tali pazienti il *follow-up* è durato 4 anni. Per ogni paziente sono stati refertati un totale di 935 ± 102 tracciati cardiotelefonici. 72 dei 99 pazienti (72.7%) del gruppo CPVA sottoposti a singola procedura di ablazione e 56 dei 99 pazienti (56.5%) del gruppo ADT (di cui 44 dopo *cross-over* a singola CPVA e 12 in sola terapia farmacologica antiaritmica) hanno raggiunto l'*end-point* primario ($P=0.017$) (assenza di recidive di FA/TA al termine del periodo di *follow-up* di 4 anni). Se si escludono i *cross-over* del gruppo ADT, solo 12 su 99 pazienti (12.1%) di tale gruppo erano in ritmo sinusale stabile al termine del periodo di *follow-up* ($P<0.001$) (**Fig. 16**). Dei 27 pazienti del braccio CPVA sottoposti ad una seconda ablazione, il 90.9% non hanno presentato ulteriori episodi aritmici nel *follow-up* successivo.

Nel gruppo ADT, 87 pazienti (87.9%) con recidive di FA parossistica (68) o persistente (19) durante il periodo di *follow-up* sono stati sottoposti a procedura di ablazione. Il tempo medio del *cross-over* è stato di 10.1 ± 7.2 mesi (**Fig. 17**) e le caratteristiche di tali pazienti sono mostrate in **Tabella 4**.

	Non-Crossovers (n=12)	Crossovers (n=87)	p-Value
Male sex, n (%)	7 (58.3)	57 (65.5)	0.749
Age (years)	59.7±10.3	56.6±10.3	0.315
AF duration (years)	5 (3-6.75)	4 (2-7)	0.584
LA diameter (mm)	33 (32.25-33)	39 (35-42)	<0.001
LV EF (%)	62.5 (60-65)	60 (55-65)	0.269
Episode/month	3 (3-3)	3 (3-8.5)	0.141

AF = atrial fibrillation; LA = left atrium; LV EF = left ventricular ejection fraction

Tab. 4. Caratteristiche dei pazienti “*cross-over*”

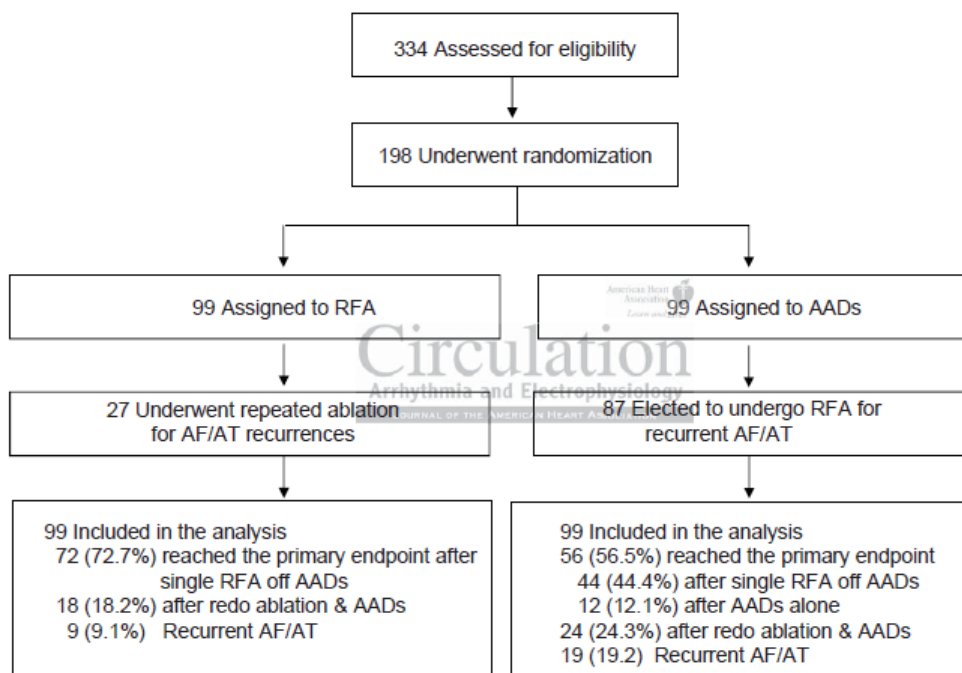


Fig. 16. Dati di *follow-up* a 4 anni dalla randomizzazione

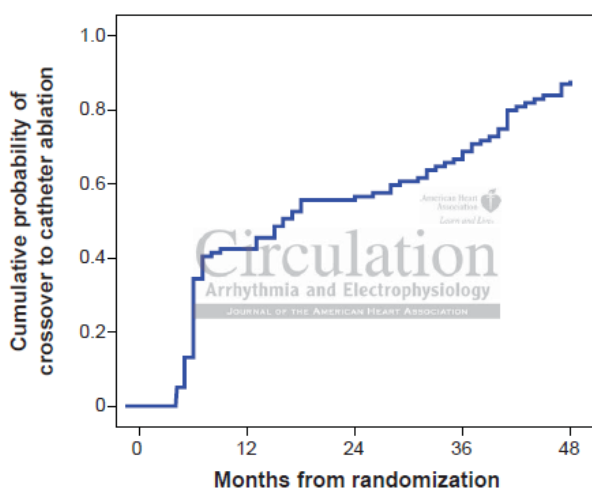


Fig. 17. Tempo di *cross-over* dal gruppo ADT al gruppo CPVA.

Nel *follow-up* successivo al *cross-over*, 62 degli 87 pazienti (71.3%) sono rimasti in ritmo sinusale. La causa del *cross-over* era rappresentata da episodi aritmici sintomatici e sostenuti, generalmente dovuti ad inefficacia della terapia farmacologica e condizionanti diverse ospedalizzazioni.

Complessivamente, durante un periodo di *follow-up* medio di 18.5 mesi (6-26) su un totale di 186 pazienti sottoposti a CPVA, solo in 9 pazienti si sono verificati episodi di tachicardia atriale sinistra; in 7 di questi, l'aritmia era incessante ed ha reso necessaria una ulteriore

ablazione mediante realizzazione di una mappa di attivazione tridimensionale. Tali pazienti non hanno presentato ulteriori recidive aritmiche fino al termine del *follow-up*.

PROGRESSIONE DELLA FA

Sono pochi i dati attualmente disponibili circa l'evoluzione della malattia dal primo episodio di fibrillazione atriale parossistica. In particolare non ci sono studi prospettici ed i soli dati di progressione della fibrillazione atriale disponibili in letteratura derivano da studi retrospettivi, che inoltre non valutano l'influenza della procedura di ablazione transcatetere mediante radiofrequenza sulla progressione e sulle possibili complicanze della fibrillazione atriale.

Nel gruppo ADT, 19 pazienti (età media 63.6 ± 9.2 anni, 12 maschi) hanno avuto una progressione dalla forma parossistica a quella persistente dopo un *follow-up* medio di 32 mesi. La progressione è stata completamente asintomatica in 8 pazienti e generalmente risultava associata a comorbidità, quale diabete mellito (4 pz.), ipertensione arteriosa (16 pz.), valvulopatie (1 pz.) e coronaropatia (1 pz.).

Nel gruppo CPVA, invece, la forma persistente si è sviluppata solo in un uomo di 59 anni affetto da cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, diabete mellito e dilatazione atriale sinistra (59 mm), in presenza di ulteriore aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro al momento della progressione (65 mm). Le dimensioni basali dell'atrio sinistro sono risultate comparabili tra i gruppi con progressione e quelli senza progressione (41 ± 4.7 vs 39 ± 6.2 ; $P=0.144$); tuttavia, al momento della progressione nella forma persistente le dimensioni atriali sinistre risultavano notevolmente aumentate (44.6 ± 5.5 vs 39.6 ± 6.12 ; $P < 0.001$), suggerendo il ruolo cruciale del rimodellamento anatomico ed elettrico dell'atrio sinistro.

COMPLICANZE

Al di là delle complicazioni peri-procedurali, peraltro minime, non si sono verificati eventi attribuibili all'ablazione mediante radiofrequenza, salvo che episodi di tachicardia atriale sinistra.

In particolare, nel gruppo CPVA si sono verificati tre ematomi in sede di puntura femorale, un attacco ischemico transitorio, durato pochi secondi, ed una effusione pericardica di entità tale da non richiedere drenaggio mediante pericardiocentesi. Nessuno dei due gruppi ha tuttavia presentato eventi tromboembolici nel corso dell'intero *follow-up* e ciò è da attribuirsi principalmente alla mancanza di comorbidità nella maggior parte dei pazienti inclusi nel

nostro studio. Di contro, molti pazienti del gruppo ADT hanno sviluppato reazioni avverse da farmaci, confermando i dati di precedenti *trial* farmacologici (15,22,24). In particolare è stata osservata un'alta incidenza di tireotossicosi subclinica e di bradicardia sintomatica durante terapia a lungo termine con amiodarone.

VALUTAZIONE *END-POINT*

Prendendo in esame l'obiettivo principale di questo studio, attraverso l'analisi di Kaplan-Meier, l'86% dei pazienti sottoposti ad ablazione circonfrenziale delle vene polmonari sono risultati liberi da eventi tachiaritmici al termine del periodo di *follow-up* rispetto al 22% dei pazienti randomizzati alla terapia antiaritmica ($P<0.001$). A 9 mesi, l'87% dei pazienti nel gruppo ablazione circonfrenziale delle vene polmonari ed il 29% nel gruppo terapia medica erano liberi da episodi ricorrenti di fibrillazione atriale e di tachicardia atriale (Fig. 18).

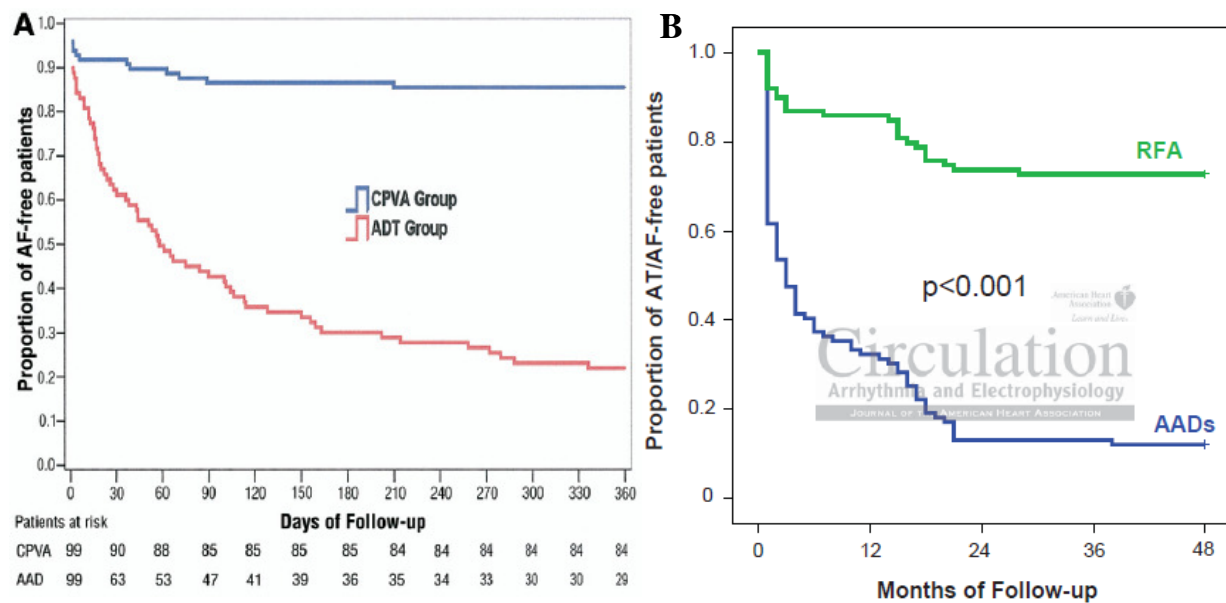


Fig. 18. Proporzioe di pazienti liberi da eventi aritmici nei due gruppi al temine del primo anno di follow-up (A) e dopo 4 anni dalla randomizzazione (B).

Tra gli 8 pazienti che presentavano fibrillazione atriale ricorrente nel gruppo ablazione, 3 sono stati sottoposti alla ripetizione della procedura ablativa. Di questi ultimi, 1 ha continuato ad avere recidive di fibrillazione atriale. Dei 52 pazienti nel gruppo terapia medica con fibrillazione atriale ricorrente, 38 sono stati successivamente sottoposti ad ablazione. Di questi ultimi, 4 hanno ancora presentato recidive di fibrillazione atriale durante il *follow-up* E' stata

osservata una significativa riduzione nel diametro dell'atrio sinistro a 12 mesi nei pazienti assegnati in modo *random* all'ablazione ($P<0.05$), ma non nel gruppo terapia medica.

Tra le reazioni avverse nel gruppo ablazione, c'è stato un caso di **TIA** (attacco ischemico transitorio) ed un caso di effusione pericardica.

Relativamente al sistema di mappaggio non fluoroscopio utilizzato, l'analisi mensile del ritmo cardiaco nei pazienti sottoposti a ricostruzione dell'atrio sinistro con mappaggio VELOCITY o CARTO ha mostrato nel primo gruppo la persistenza del ritmo sinusale a un anno nel 95% mentre nel secondo gruppo nell'87% dei casi ($P=0.08$).

Prendendo in esame invece il tipo di catetere usato per l'ablazione, il mantenimento del ritmo sinusale si è verificato nel 78% dei casi con il catetere tradizionale di 8 mm, e nel 95% dei casi con il catetere 4 mm irrigato. L'uso del catetere irrigato ha pertanto mostrato un *outcome* migliore rispetto al catetere tradizionale di 8 mm ($P=0.03$) (**Fig. 19**).

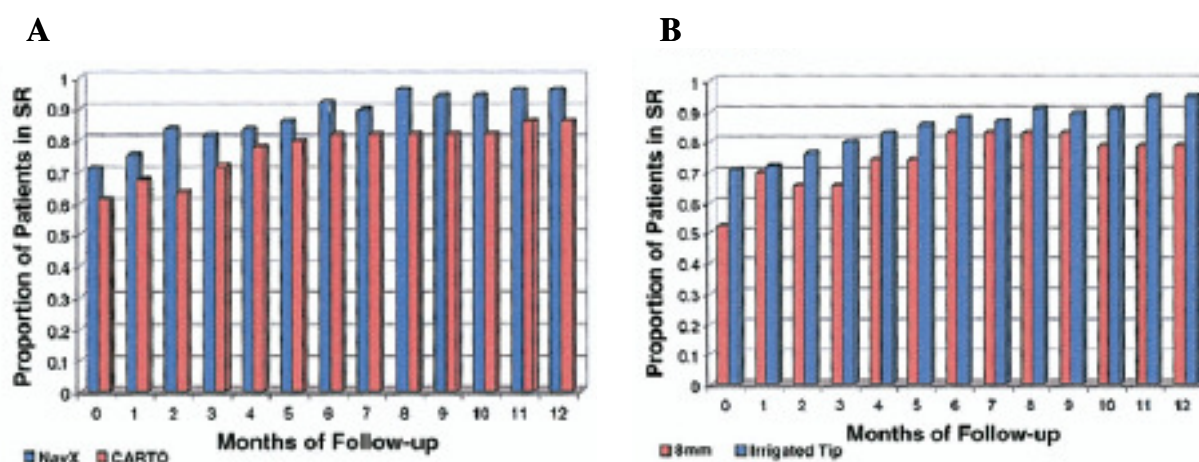


Fig. 19. *Outcomes* dello studio. (A) Al termine del primo anno di follow-up, l'analisi mensile del ritmo cardiaco ha mostrato la persistenza del ritmo sinusale (SR) nel 95% dei pz. sottoposti a CPVA mediante sistema di mappaggio non fluoroscopio VELOCITY e nell'87% dei pz. sottoposti a CPVA mediante sistema CARTO ($P=0.08$). (B) L'utilizzo del catetere 4mm con punta irrigata ha consentito il mantenimento del SR nel 95% dei pz. rispetto al 78% dei pz. in cui la CPVA è stata realizzata mediante catetere 8mm ($P=0.03$).

Tra i pazienti assegnati alla strategia ablativa, si sono verificate 9 ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, includendo ripetizione della procedura. Nel gruppo dei pazienti che hanno assunto la terapia antiaritmica, si sono verificati 167 ricoveri ospedalieri legati a problemi cardiovascolari (**Fig. 20**).

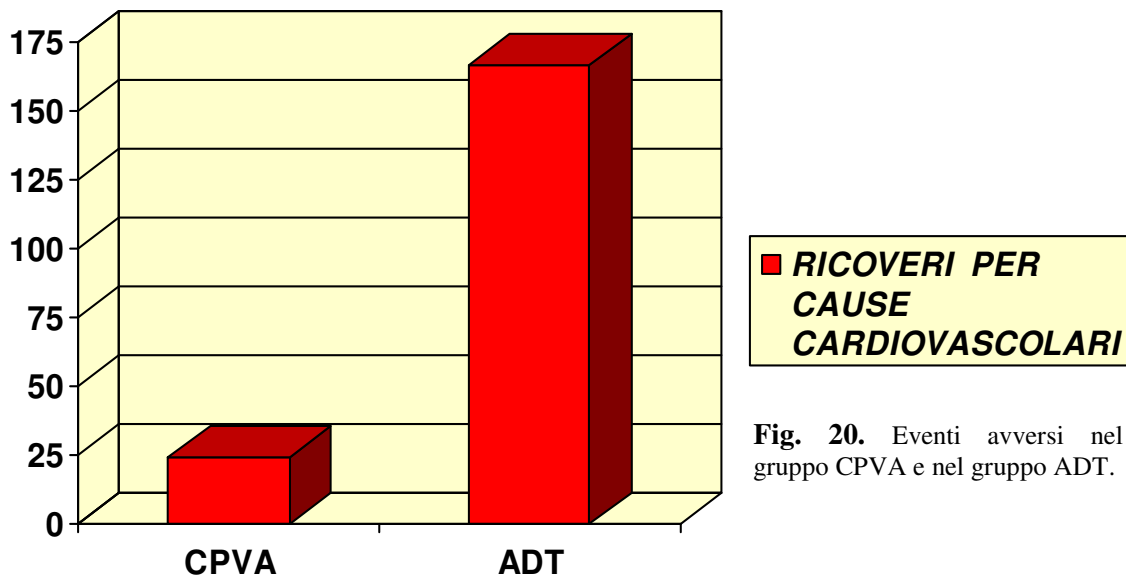


Fig. 20. Eventi avversi nel gruppo CPVA e nel gruppo ADT.

LIMITAZIONI DELLO STUDIO

L'ablazione TC-RF è stata eseguita in un gruppo selezionato di pazienti con fibrillazione atriale e presso un unico centro altamente specializzato, pertanto i risultati potrebbero non essere applicabili a tutti i pazienti affetti da FA o a quelli trattati presso centri con minor esperienza nel campo dell'ablazione.

L'elevato numero di *cross-over* potrebbe far sottostimare il reale tasso di progressione dalla forma parossistica a quella persistente nel gruppo di pazienti in terapia cronica antiaritmica. Inoltre, non si può escludere che un monitoraggio del ritmo cardiaco continuo (ad esempio mediante dispositivi impiantabili) o più prolungato (ad esempio mediante registrazioni Holter di durata settimanale) possa svelare un più elevato tasso di recidive aritmiche.

CONCLUSIONI

Il presente studio ha il più ampio numero di pazienti arruolati ed il *follow-up* più lungo tra tutti i *trial* randomizzati sul trattamento della fibrillazione atriale.

Prendendo in esame i parametri clinici come l'età, il sesso, la durata della fibrillazione atriale, le dimensioni dell'atrio sinistro, la frazione d'eiezione (**FE**), la presenza o meno di malattie cardiache strutturali e il tipo di trattamento, la CPVA era indipendentemente associata con il mantenimento del ritmo sinusale (*hazard ratio* 0.13, 95% intervallo di confidenza 0.07 a 0.23, $P < 0.003$). Un'ulteriore analisi statistica ha rilevato che FE, ipertensione arteriosa e durata della fibrillazione atriale sono predittori indipendenti di fallimento della terapia antiaritmica nel gruppo dei pazienti sottoposti a terapia farmacologica.

Nessun predittore indipendente di ricorrenza di fibrillazione atriale è stato individuato nel gruppo CPVA.

Al termine del periodo di *follow-up* di 4 anni, tra i 99 pazienti inizialmente assegnati alla CPVA, la procedura di ablazione è stata ripetuta in 27 pazienti (27.3%) a causa di recidive di FA/TA. Trai 99 pazienti randomizzati alla terapia farmacologica antiaritmica, 87 (87.9%) sono stati sottoposti a CPVA durante il successivo *follow-up* e solo i restanti 12 (12.1%) erano in ritmo sinusale a 4 anni dalla randomizzazione per effetto della sola terapia farmacologica antiaritmica.

Nonostante l'elevato tasso di *cross-over*, al termine del periodo di *follow-up* di 4 anni il 72.7% dei pazienti nel braccio ablazione ed il 56.5% di quelli inizialmente randomizzati alla terapia antiaritmica non avevano mostrato recidive di FA/TA ($P = 0.017$). Nel corso del *follow-up*, il 19.2% dei pazienti nel gruppo ADT ha mostrato una progressione dalla forma parossistica a quella persistente prima di crossare nel braccio CPVA. La CPVA ha migliorato in maniera statisticamente significativa la qualità di vita ($P < 0.001$) dei pazienti del gruppo ADT che crossavano nel braccio dell'ablazione; inoltre, i pazienti randomizzati fin dall'inizio alla CPVA hanno mostrato un significativo incremento a lungo termine dello *score* di valutazione della qualità di vita (**QoL score**) rispetto al gruppo ADT (**Tab. 5**).

I dati dello studio hanno confermato i risultati di recenti *trial* osservazionali (25-27), mostrando che in pazienti con fibrillazione atriale parossistica, il trattamento con ablazione circonfrenziale delle vene polmonari era associato ad una riduzione degli episodi ricorrenti di fibrillazione atriale e di tachicardia atriale, rispetto alla terapia con farmaci antiaritmici ad un *follow-up* di 4 anni.

A	RFA (n=99)			AADs (n=99)		
	Baseline	4-year follow-up	p-Value	Baseline	4-year follow-up	p-Value
Physical functioning	69±18	85±12	<0.001	68±21	82±15	<0.001
Role physical	63±19	82±14	<0.001	61±17	80±15	<0.001
Bodily pain	68±19	80±17	<0.001	66±24	77±21	<0.001
General health	65±17	79±15	<0.001	67±17	77±16	<0.001
Vitality	56±22	71±23	<0.001	55±18	68±21	<0.001
Social Functioning	68±22	87±14	<0.001	66±20	86±14	<0.001
Role emotional	70±24	86±18	<0.001	70±22	84±19	<0.001
Mental health	66±21	81±17	<0.001	67±19	78±17	<0.001
PCS	44.4±9	52.3±9	<0.001	45.7±9	52.6±8	<0.001
MCS	43.7±11	52.9±9	<0.001	44.4±10	51.9±9	<0.001

RFA = radiofrequency ablation; AAD = antiarrhythmic drug; MCS = mental component summary; PCS = physical component summary

*The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) is a self-administered, 36-item questionnaire that assesses the concepts of physical functioning, role limitations due to physical problems, social function, bodily pain, general mental health, role limitations due to emotional problems, vitality, and general health perceptions. The physical and mental component summaries (PCS and MCS, respectively) are normalized to an overall population mean ± SD of 50 ± 10. Scores range from 0 to 100, with higher scores indicating better health status.

B	AADs (n=87)		
	Baseline	Before crossing	p-Value
Physical functioning	69±20	67±16	0.015
Role physical	61±16	61±14	0.849
Bodily pain	65±23	63±19	0.124
General health	65±17	63±17	0.020
Vitality	56±17	53±16	0.003
Social Functioning	65±19	64±17	0.051
Role emotional	67±22	66±19	0.133
Mental health	63±17	62±15	0.183
PCS	45.3±9	44.1±7	0.013
MCS	43.2±11	42.5±10	0.009

AAD = antiarrhythmic drug; MCS = mental component summary; PCS = physical component summary.

Tab.5.

Confronto degli *score* di valutazione della qualità di vita tra i due gruppi mediante analisi *intention-to-treat* (A) e nel gruppo ADT in condizioni basali e prima del passaggio nel gruppo CPVA (B).

Inoltre, la strategia di impostare una terapia antiaritmica convenzionale e di ricorrere all'ablazione esclusivamente in caso di assenza di risposta alla terapia farmacologica si è rilevata assai meno efficace della ablazione mediante CPVA eseguita come approccio iniziale. In base a quanto emerso da tali dati, l'ablazione transcateretere mediante radiofrequenza può essere considerata la strategia terapeutica di prima scelta in pazienti selezionati con fibrillazione atriale parossistica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J* 1909;2:1528.
- (2) Levis T. Fibrillation of the auricles: its effects upon the circulation. *J Exp Med* 1912;16:395-420.
- (3) Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92:17-40.
- (4) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
- (5) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
- (6) Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, Sheldon R, Talajic M, Dorian P, Newman D. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001;103:2365-70.
- (7) Lehto M, Kala R. Persistent atrial fibrillation: a population based study of patients with their first cardioversion. *Int J Cardiol.* 2003;92:145-50.
- (8) Knight BP, Gersh BJ, Carlson MD, Friedman PA, McNamara RL, Strickberger SA, Tse HF, Waldo AL; American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias); Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; Heart Rhythm Society; AHA Writing Group. Role of permanent pacing to prevent atrial fibrillation: science

- advisory from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias) and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *Circulation* 1995;111:240-243.
- (9) 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;102:2463-5.
- (10) Waldo AL. Mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:S267-74.
- (11) Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Jalife J e Coll. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204-16.
- (12) Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-34.
- (13) Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011;124:2264-74.
- (14) Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 1;92:1954-68.
- (15) Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation

- vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*. 2005;93:2634-40.
- (16) Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Stabile G e Coll. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J*. 2006;27:216-21.
- (17) Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2340-7.
- (18) Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, Page RL, Ezekowitz MD, Slotwiner DJ, Jackman WM, Stevenson WG, Tracy CM, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Le Heuzey JY, Crijns HJ, Lowe JE, Curtis AB, Olsson SB, Ellenbogen KA, Prystowsky EN, Halperin JL, Tamargo JL, Kay GN, Wann LS, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Hochman JS, Buller CE, Kushner FG, Creager MA, Ohman EM, Ettinger SM, Stevenson WG, Guyton RA, Tarkington LG, Halperin JL, Yancy CW; ACCF/AHA/HRS. ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Cardiol* 2011;57:223-42.
- (19) Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999;137:686-91.

- (20) Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, Boone J, Sheldon R, Dorian P, Newman D. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489-96.
- (21) de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725-31.
- (22) Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
- (23) Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA; ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-40.
- (24) Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2006;354:934-41.
- (25) Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haïssaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160-6.

- (26) 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;122:2368-77.
- (27) Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M, Wazni OM, Burkhardt JD, Cummings JE, Khaykin Y, Verma A, Hao S, Beheiry S, Hongo R, Rossillo A, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Stewart K, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2009;6:1403-412.

ABBREVIAZIONI

ACE: Angiotensin converting enzyme

ACT: Activated clotting time

CPVA: Circumferential pulmonary vein ablation

ECG: Elettrocardiogramma

E.V. : Endovena

FA: Fibrillazione atriale

FAP: FA parossistica

FE: Frazione di eiezione

FLA: Flutter atriale

HF: Insufficienza cardiaca

NAV: Nodo atrioventricolare

PZ: Pazienti

QoL *score*: Score di qualità di vita

RAAS: Sistema renina-angiotensina-aldosterone

SD: Deviazione standard

TA : Tachicardia atriale

TC-RF : Transcatetere mediante radiofrequenza

TIA: Attacco ischemico transitorio

US: Stati Uniti

VCI-AT: Vena cava inferiore-anello tricuspidalico