

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA

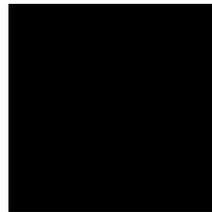
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

Sezione di Farmacologia Sperimentale e Clinica

Dottorato di Ricerca in Farmacologia Clinica e Sperimentale

Coordinatore: Prof.ssa FRANCA MARINO



USO DI STATINE E RECIDIVA DI FIBRILLAZIONE ATRIALE DOPO ABLAZIONE  
TRANSCATETERE O CARADIOVERSIONE ELETTRICA

Docente guida:

Proff.ssa LUIGINA GUASTI

Tesi di Dottorato di:

LORENZO MARONI

Anno Accademico 2011-2012

## INDICE

1. FIBRILLAZIONE ATRIALE: FISIOPATOLOGIA	5
1.2 INTRODUZIONE	5
1.2.1 GENERALITA'	5
1.2.2 FATTORI FAVORENTI LA GENESI DELL'ARITMIA E CONSEGUENZE FISIOPATOLOGICHE	5
1.2.3 STRESS OSSIDATIVO, INFIAMMAZIONE E FIBRILLAZIONE ATRIALE	8
1.3 MANAGEMENT DELL'ARITMIA: RUOLO DI STRATEGIE FARMACOLOGICHE E PROCEDURALI (CARDIOVERSIONE ELETTRICA, ABLAZIONE TRANSCATETERE) E LORO RAZIONALE D'IMPIEGO	9
1.3.2 STATINE E FIBRILLAZIONE ATRIALE	12
2. MATERIALI E METODI	14
2.1 IDENTIFICAZIONE DEGLI STUDI	15
2.2 SELEZIONE DEGLI STUDI	17
2.3 ESTRAZIONE DEI DATI	17
2.4 VALIDITA' DEGLI STUDI	18
2.5 ANALISI STATISTICA	19
3. RISULTATI	20
3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI	21
3.2 CARATTERISTICHE DEGLI STUDI	22
3.3 QUALITA' DEGLI STUDI	32
3.4.1 ABLAZIONE TRANSCATETERE	34
3.4.2 CARDIOVERSIONE ELETTRICA	36
4. DISCUSSIONE	39

4.1 LIMITAZIONI	42
5. CONCLUSIONI	44
6. BIBLIOGRAFIA	46

## 1.FIBRILLAZIONE ATRIALE: FISIOPATOLOGIA

## 1.2 Introduzione

### 1.2.1 Generalità

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia più comune nella pratica clinica, l'incidenza è cresciuta nelle 2 decadi passate; la prevalenza dell'aritmia aumenta con l'età (1,2), colpisce l'1-2% della popolazione generale ed è destinata ad aumentare nei prossimi 50 anni

La definizione elettrocardiografica dell'aritmia comprende intervalli RR del tutto irregolari e onde P non riconoscibili; può essere classificata come di prima diagnosi, parossistica (risoluzione spontanea entro 48 ore), persistente (durata superiore ai 7 giorni o necessità di cardioversione elettrica o farmacologica), persistente di lunga durata (almeno 1 anno prima della decisione di adottare strategie di controllo del ritmo), permanente (l'aritmia è accettata, non vengono intraprese strategie di controllo del ritmo), silente (3).

### 1.2.2 Fattori favorevoli la genesi dell'aritmia e conseguenze fisiopatologiche

Molti fattori sono associati ad FA: ipertensione, scompenso cardiaco, valvulopatia cardiaca (in particolare stenosi/insufficienza mitralica),

cardiomiopatie, cardiopatie congenite, malattia coronarica, ipertensione ma anche ipotiroidismo, obesità, diabete, bronco pneumopatia cronica ostruttiva, sleep apnea, insufficienza renale cronica (3).

FA a sua volta influenza alcuni outcomes cardiovascolari quali rischio di morte, che risulta raddoppiato, di stroke (più frequente e severo clinicamente), ospedalizzazione e riduzione della qualità di vita che può derivarne oltre che la qualità di vita in sé, con la possibilità di determinare disagio, scarsa tolleranza allo sforzo, impairment cognitivo potenzialmente dovuto a microembolismi cerebrali multipli, disfunzione del ventricolo sinistro. Nella sua storia clinica FA tende a progredire da forme brevi e infrequenti a forme prolungate e più frequenti nel tempo (3).

Per l'insorgenza dell'aritmia è necessario l'intervento di meccanismi iniziatori e fattori che ne facilitino la stabilizzazione. Qualsiasi cardiopatia strutturale può innescare un rimodellamento cardiaco atriale e ventricolare; negli atri i fibroblasti si differenziano in miofibroblasti con incremento di tessuto collagene che si deposita a livello interstiziale; la matrice extracellulare va incontro ad alterazioni infiammatorie e deposito di amiloide; i miociti mostrano fenomeni di necrosi, apoptosi, ipertrofia, redistribuzione di gap junction ed accumulo di substrati intracellulari (es: glicogeno); avvengono inoltre cambiamenti nel microcircolo e si realizza fibrosi endomiocardica. Il rimodellamento strutturale si ripercuote sulla conduzione e facilita

l'insorgenza di FA (3), creando un substrato elettrico ed anatomico per la formazione di piccoli circuiti di rientro che perpetuano l'aritmia.

Il tessuto della giunzione fra le vene polmonari e l'atrio sinistro possiede minore refrattarietà e bruschi cambiamenti nell'orientamento delle fibre miocardiche: possiede dunque la capacità di iniziare e perpetuare tachiaritmie cardiache, come sembra dimostrare la possibilità di ripristino del ritmo sinusale dopo ablazione di tali siti (4). Secondo un'altra teoria, l'aritmia sarebbe sostenuta piccole onde caotiche che si propagano nella muscolatura atriale, dando origine a fenomeni di blocco, collisione e fusione (3): quale che sia il meccanismo, interagisce con una base di predisposizione genetica (3).

Si perde progressivamente la coordinazione nella contrazione atrioventricolare, si instaurano elevate frequenze ventricolari, la risposta miocardica ventricolare diviene irregolare e vengono a determinarsi una riduzione della gittata (5-15%), oltre che alterazioni a lungo termine in termini di cardiomiopatia atrioventricolare "elettrica" (3). Aumenta il rischio di embolismo cerebrale o periferico: anomalie di flusso quali stasi in ventricolo sinistro con ridotto flusso in auricola determinano la formazione di eco contrasto spontaneo all'ecocardiografia trans esofagea; gli atri si dilatano, l'endocardio modifica le proprietà emoreologiche, la matrice extracellulare viene infiltrata da tessuto fibroelastico e va incontro ad edema; a ciò si sommano attivazione piastrinica, della coagulazione, e meccanismi

infiammatori (5): l'auricola sinistra diviene la fonte emboligena primaria nella FA non valvolare.

### 1.2.3 Stress ossidativo, infiammazione e fibrillazione atriale

Diversi Autori suggeriscono un ruolo centrale dello stress ossidativo nel rimodellamento cardiaco strutturale ed elettrico proprio di FA: studi istologici dimostrano danno ossidativo, markers di stress ossidativo risultano elevati in pazienti affetti dall'aritmia, farmaci che contrastano stress ossidativo influenzano positivamente il corso della patologia; a supporto di tale ipotesi è stato riportato che pazienti sottoposti a bypass aorto coronarico pre trattati con acido ascorbico presentavano meno frequentemente FA postoperatoria (6,7); è stato indicato come lo stress ossidativo possa modulare vie di segnale come quelle di Transforming growth factor- $\alpha$  1 e sottofamiglie di protein kinasi attivate da mitogeni (ERK, JNK, p38-kinase) determinando alterazioni molecolari favorevoli allo sviluppo di fibrosi correlata ad FA; ugualmente durante a causa dello stress ossidativo verrebbero alterate le proprietà di canali ionici (6).

Il rimodellamento cardiaco osservato in FA è conseguente all'azione di stressor emodinamici, metabolici e infiammatori. L'intervento dell'infiammazione sarebbe più evidente nell'FA post operatoria: attivazione

del complemento e release di citokine quali interleukina 6 (IL-6) sono particolarmente elevati in questa fase, così come proteina C reattiva (PCR) che vede il suo picco d'elevazione in seconda giornata: le aritmie postoperatorie sopraventricolari hanno picco d'incidenza proprio in 2°-3° giornata; PCR risulta elevata pure in FA non post operatoria (8); diversi studi, inoltre, hanno mostrato elevazione di markers infiammatori quali interleukina-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), IL6 e tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) in pazienti affetti da FA di nuova diagnosi o da recidiva (3).

1.3 Management dell'aritmia: ruolo di strategie farmacologiche e procedurali (cardioversione elettrica, ablazione transcatetere) e loro razionale d'impiego

Il management di FA comprende il controllo dei principali fattori di rischio, ed una serie di strategie farmacologiche in grado di influenzare positivamente il decorso dell'aritmia (3).

E' ormai noto da tempo che le statine, inibitori dell'idrossi-metil-glutaril-coenzima A (HMG CoA), abbiano effetti non mediati dalla sola azione ipolipemizzante (9): parte di tale capacità sarebbe da ascrivere al potere antiossidante di queste molecole (10), oltre che all'attività antiinfiammatoria, poiché sono in grado di ridurre markers dell'infiammazione indipendentemente dall'azione sui lipidi (11).

Il management di FA è tutt'oggi complesso; una volta riscontrata l'aritmia, il trattamento mira a ridurre i sintomi e prevenire complicazioni (3).

La valutazione clinica iniziale deve comprendere il controllo della frequenza cardiaca in acuto, parallelamente all'immediata valutazione della necessità di anticoagulazione; va deciso se introdurre una strategia di controllo del ritmo cardiaco, e devono essere individuate e se possibile trattate le condizioni predisponenti sottostanti.

Stante il già sottolineato rischio trombotico legato all'aritmia, alcuni scores clinici (es: CHA2-DS2-VASC in cui vengono attribuiti punteggi diversi alle categorie scompenso congestizio, ipertensione arteriosa, età, diabete, pregresso stroke/tromboembolismo, vasculopatia, sesso) aiutano nell'intraprendere la corretta strategia in termini di antiaggregazione e anticoagulazione; si noti la recente introduzione di scores quali HAS-BLED (acronimo per ipertensione arteriosa, insufficienza renale o epatica, stroke, sanguinamento, labili valori di INR, anzianità, concomitante utilizzo di alcolici e farmaci) per determinare il rischio di sanguinamento nei pazienti affetti al fine di permettere un corretto bilancio fra terapia antitrombotica e rischio di sanguinamento (3).

Intensità dei sintomi e presenza di segni scompenso dovrebbero guidare la decisione sulla necessità di ripristinare nell'immediato il ritmo o controllare la frequenza "cronicizzando" l'aritmia.

In caso di recente insorgenza (<48 ore), se è presente instabilità emodinamica, il paziente dovrebbe essere immediatamente sottoposto a cardioversione elettrica (CVE); in caso contrario, il ripristino del RS può essere ottenuto con farmaci antiaritmici quali flecainide, propafenone o ibutilide o, se è presente cardiopatia strutturale, con amiodarone; in generale le forme parossistiche si giovano del tentativo di ripristino del RS, mentre nelle forme di più lunga durata si propende per il controllo della frequenza cardiaca: in tal senso risultano indicati, a seconda delle diverse circostanze, beta bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici, glicosidi digitalici, amiodarone e, oggi, dronedarone(3).

La CVE ha un razionale d'utilizzo in elezione, nel tentativo di ripristinare il RS nel paziente emodinamicamente stabile, in assenza di cardiopatia organica sottostante, nella prospettiva di avviare una strategia di controllo del ritmo a lungo termine: è codificato, in questo caso (3) considerare il pretrattamento con amiodarone, sotalolo o ibutilide al fine di aumentare le probabilità di successo e minimizzare l'incidenza di recidive.

Le forme di maggiore durata, ed in particolare quelle persistenti e resistenti alla terapia antiaritmica, costituiscono, quando sintomatiche, un elemento in grado di influenzare negativamente la qualità di vita, e sono destinate a progredire invariabilmente verso un quadro fisiopatologico e clinico deteriorato: in questi casi tecniche di ablazione transcatetere (ATC) con

radiofrequenza o crioablazione dei triggers situati presso la giunzione vene polmonari-atrio destro (isolamento della vena polmonare) rappresentano un'opzione ragionevole (3,14)

La cardioversione elettrica è il metodo più utilizzato per il ripristino del RS nelle forme persistenti; tuttavia un certo numero di pazienti va incontro a recidiva; lo stato infiammatorio, misurato come livelli di PCR, ha mostrato una relazione positiva con l'incidenza di recidiva dopo CVE (15).

L'ATC è anch'essa gravata da una percentuale di recidiva influenzata da età, durata dell'aritmia e grado di dilatazione atriale.

### 1.3.1 Statine e fibrillazione atriale

Le ultime linee guida europee su FA non considerano le evidenze fino ad ora prodotte sufficienti per poter indicare l'uso di statine in prevenzione primaria o secondaria, ad eccezione della prevenzione dell'aritmia post operatoria (3); tuttavia molti studi concordano nell'indicare un ruolo favorevole delle statine nei confronti della prevenzione di FA: atorvastatina, ad esempio, è stata in grado di ridurre incidenza di FA parossistica parallelamente ai livelli di PCR (12); alcuni studi, in particolare in pazienti affetti da scompenso cardiaco e disfunzione del ventricolo sinistro, hanno mostrato una significativa riduzione dell'incidenza di FA di nuovo riscontro (3).

Diversi studi hanno riportato una minore incidenza di FA in pazienti pretrattati con statina e sottoposti a cardiocirurgia; nel trial ARMYDA-3 (13) pazienti trattati con atorvastatina 40 mg a partire da 7 giorni prima dell'intervento di bypass cardiopolmonare in elezione mostravano una riduzione significativa di FA postoperatoria.

Dunque dati recenti mostrano come la statina sia in grado di ridurre la recidiva di FA dopo cardiocirurgia (16) mentre il ruolo della statina nel prevenire la recidiva di FA dopo CVE o ATC risulta controverso; abbiamo dunque realizzato una revisione sistematica della letteratura e metanalisi al fine di chiarire il ruolo di statina nel prevenire FA dopo tali metodiche.

## 2. MATERIALI E METODI

## 2.1 Identificazione degli studi

E' stato sviluppato un protocollo per specificare obiettivi, criteri di selezione degli studi, metodi per stabilire la qualità degli stessi, risultati e metodi statistici.

Nel tentativo di identificare gli studi pubblicati che avessero valutato il ruolo della statina sulla recidiva di FA dopo ablazione transcatetere o cardioversione elettrica, sono stati analizzati i database elettronici MEDLINE (dal 1966 al gennaio 2010) ed EMBASE (dal 1980 al gennaio 2010), senza restrizione linguistica; inoltre sono stati analizzati gli studi riportati nella bibliografia dei lavori trovati, e gli abstract della American Heart Association (AHA) (dal 1999 al 2009) e della European Society of Cardiology (ESC) (dal 2005 al 2009) cercando rispettivamente nei siti [www. ahajournals.org](http://www.ahajournals.org) e <http://spo.escardio.org/abstract-book/search.aspx>. Le parole chiave utilizzate sono presentate nella tabella 1.

Tabella 1. Metodo di ricerca: key words

Database: EMBASE <1980 to 2010 Week 02>

- 1 heart atrium fibrillation
- 2 statin
- 3 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor
- 4 Simvastatin
- 5 Lovastatin
- 6 Pravastatin
- 7 rosuvastatin
- 8 atorvastatin
- 9 fluvastatin.tw.
- 10 rosuvastatin.tw.
- 11 atorvastatin.tw.
- 12 simvastatin.tw.
- 13 lovastatin.tw.
- 14 pravastatin.tw.
- 15 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 1 and 15

## 2.2 Selezione degli studi

Gli studi sono stati selezionati indipendentemente da due revisori, e le eventuali differenze di opinione sono state risolte attraverso la discussione fra gli stessi e in accordo all'opinione di un terzo revisore; per stabilire il grado di concordanza fra i diversi revisori è stata utilizzata la statistica  $\kappa$  che misura il grado di accordo al di là del caso.

Criteri di inclusione degli studi (sia sperimentali che osservazionali): disponibilità di dati separati per pazienti trattati con statina e controlli; recidiva di FA documentata obiettivamente; sono stati esclusi studi condotti sull'animale da esperimento ed in vitro così come studi che non includessero un gruppo di controllo estratto dalla medesima popolazione o studi che riportassero esclusivamente outcome clinici diversi da quelli considerati; ancora, sono state escluse lettere, review, linee guida.

## 2.3 Estrazione dei dati

I dati riguardo agli studi (anno di pubblicazione, disegno dello studio, centro in cui è stato realizzato) e alle caratteristiche dei pazienti (numero di soggetti arruolati, età media, sesso e razza) sono stati estratti indipendentemente da due revisori; altri dati raccolti: durata dell'follow up per studi randomizzati

controllati (RCT) e di coorte, numero totale di pazienti con recidiva di FA, tipo di statina utilizzata e sua posologia.

## 2.4 Validità degli studi

Due ricercatori hanno stabilito la validità degli studi; al riguardo è stata applicata la scala di Jadad agli RCT (valuta modalità di randomizzazione, di blinding dei ricercatori e di follow up); gli RCT sono stati quindi divisi in: alta (5 punti) media (3/4) e bassa qualità (2 o meno).

Per gli studi di coorte sono stati utilizzati i seguenti elementi: tipo di studio (retrospettivo o prospettico), campionamento dei pazienti (consecutivo in assenza di bias), composizione del gruppo di controllo (arruolamento consecutivo o controlli accoppiati per età e sesso); ad ogni caratteristica è stato assegnato un punto; sono state individuate due categorie di qualità: alta (3 punti) e bassa (2 o 1). Anche la percentuale di pazienti persi al follow up è stata considerata un criterio qualitativo aggiuntivo (meno del 5%, fra 5 e 20%, più del 20%).

## 2.5 Analisi statistica

Sono stati calcolati rischio relativo (RR) e intervalli di confidenza (CI) per recidiva di FA dopo ATC e CVE, con analisi separate per i pazienti sottoposti alle 2 metodiche. Per gli effetti dei trattamenti risultati statisticamente significativi, sono stati calcolati riduzione assoluta del rischio e number needed to treat (NNT) per prevenire la recidiva.

L'eterogeneità statistica è stata valutata con la statistica  $I^2$  che stabilisce l'appropriatezza della metodica di accorpamento dei risultati dei vari studi, fornendo una stima del grado di variabilità fra i vari studi dovuta ad eterogeneità piuttosto che al caso;  $I^2 < 30\%$  indica bassa eterogeneità, moderata fra 30 e 50%, severa per valori  $> 50\%$ . Quando è stata riscontrata eterogeneità, l'analisi è stata ripetuta rimuovendo uno studio alla volta per comprenderne l'origine; la presenza di bias è stata identificata attraverso funnel plot della dimensione dell'effetto versus errore standard (ES). L'analisi è stata supportata dal software Review Manager (RevMan, versione 5.0.16 per Windows, Oxford, UK; The Cochrane Collaboration, 2008).

Per soppesare la sensibilità i diversi RCT sono stati analizzati separatamente considerando l'effetto del trattamento con statina.

### 3. RISULTATI

### 3.1 Selezione degli studi

Sono stati identificati 1475 studi potenzialmente rilevanti; 1365 da EMBASE e 119 da MEDLINE; sono stati identificati 673 ulteriori abstract utilizzando le parole chiave "atrial fibrillation" e "statins negli estratti dei meeting scientifici della American heart association e European society of Cardiology".

Utilizzando i criteri di inclusione ed esclusione predefiniti, dopo revisione di titolo ed abstract, sono stati esclusi 2094 lavori; i rimanenti 54 sono stati rivalutati come full text; altri 2 studi sono stati identificati attraverso la lettura delle bibliografie. L'accordo fra revisori nella selezione degli studi è risultato ottimale ( $k=0.91$ ).

Dei 56 studi rimanenti, 40 sono stati esclusi per questi motivi: 27 non hanno soddisfatto i criteri d'inclusione, 10 erano commenti o editoriali, 2 riportavano dati duplicati, ed un RCT non è stato incluso poiché gli Autori non hanno fornito il numero totale delle recidive di FA.

Nella nostra revisione sistematica sono quindi stati inclusi 16 studi (15 full text ed un abstract).

### 3.2 Caratteristiche degli studi

In tabella 2 sono riassunte le caratteristiche dei pazienti inclusi negli studi; la nostra revisione sistematica ha compreso 5 RCT, 9 studi di coorte retrospettivi, e 2 studi di coorte prospettici; la numerosità degli studi era compresa fra 44 e 625 pazienti, per un totale di 2540; la recidiva di FA era l'end point primario di tutti gli studi.

Tabella 2. Caratteristiche degli studi inclusi

Autore	Popolazione	Numerosità	Tipo e dose di statina	Follow-up	Criteri di esclusione
Almroth, 2009	Persistent AF undergoing EC	234 (65 ± 10 years)	Atorvastatin 80 mg die (14 days before EC and 30 days after)	30 days	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &lt; 18 and &gt; 80 years</li> <li>• Paroxysmal AF or atrial flutter</li> <li>• Contraindication against atorvastatin</li> <li>• Ongoing treatment with lipid-lowering drugs</li> <li>• Ongoing treatment with class I or class III antiarrhythmic</li> <li>• Oral amiodarone &lt; 6 months</li> <li>• Known liver disease or a myopathy</li> <li>• Previous EC ≤ 1 year</li> </ul>
Xia, 2009	Persistent AF (> 48 hours) undergoing EC	64	Rosuvastatin 10 mg die (48 hours before and	3 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &lt; 18 and &gt; 75 years</li> <li>• Paroxysmal AF</li> <li>• Left atrium size &gt; 55 mm</li> </ul>

			3 months after)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Left atrium trombi</li> <li>• Contraindication to statin treatment</li> <li>• Already in statin treatment</li> <li>• Hypertension</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• RF</li> <li>• CAD</li> <li>• History of smoking</li> <li>• Thyroid dysfunction</li> <li>• Known rheumatic disease or cancer</li> <li>• Infection &lt; 2 months</li> </ul>
Can, 2007	Persistent AF undergoing EC	44	Atorvastatin 40 mg (started 3 w before EC)	2 m	-
Ozaydin, 2006	Persisten AF undergoing EC	48 (62 ± 11 years)	Atorvastitin 10 mg (48 hours before and	3 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paroxysmal AF</li> <li>• Left atrium size &gt; 6.5 cm</li> <li>• Moderate to</li> </ul>

			3 months after)		<p>severe heart valve disease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAD</li> <li>• Unsuccessful EC</li> <li>• NYHA class III or IV heart failure</li> <li>• Cardiac surgery history</li> <li>• Acute reversible condition</li> <li>• Pregnancy or lactation</li> <li>• Contraindication to statin treatment</li> <li>• Already in statin treatment</li> <li>• Hyperthyroidism</li> <li>• Age &lt; 18 years</li> <li>• EF &lt; 30%</li> <li>• Significant RF</li> <li>• Low ejection fraction</li> </ul>
Tveit, 2004	AF > 48 h undergoing EC	114	Pravastatin 40 mg (3 weeks before and	6 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Significant heart valve disease</li> <li>• Cardiothoracic surgery in previous 30</li> </ul>

			6 weeks after)		<p>days</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthyroidism</li> <li>• Liver disease</li> <li>• Pregnancy or lactation</li> <li>• Already in statin treatment</li> </ul>
Naji, 2009	Persistent AF undergoing EC	198	NS	2 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duration of AF less than one months</li> <li>• Age &gt;85 years</li> <li>• Heart surgery or electrophysiologic procedure prior EC or during follow-up</li> <li>• Implanted pacing device</li> <li>• Discontinuation of amiodaron or statin treatment during the follow-up period</li> </ul>
Kim, 2009	Permanent AF undergoing EC	81 (59,1 ± 10,5 years)	NS	13,1 ± 10,6 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any previous EC</li> <li>• Significant mitral valve disease</li> <li>• Left atrium size &gt; 55 mm</li> <li>• Recent infection</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgery or acute coronary disease within 2 months of blood sample collection</li> </ul>
Dogan, 2009	Persistent AF (< than 1 year) undergoing EC	221 (62,5 ± 8,9 years)	NS	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute coronary syndrome</li> <li>• Severe valvular disease</li> <li>• Heart failure (NYHA &gt; 2 class)</li> <li>• Left atrium size &gt; 55 mm</li> <li>• Hepatic disfunction</li> <li>• Severe pulmonary disease</li> <li>• Hyperthyroidism</li> <li>• LV dysfunction (EF &lt; 30 %)</li> <li>• RF</li> </ul>
Baman, 2009	Persistent AF or atrial flutter undergoing EC	93	NS	15 months (10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who have had &gt; 1 ablation to eliminate to AF</li> </ul>
Humphries	New onset	625	Atorvastatin	1 year	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiothoracic</li> </ul>

, 2007	AF undergoing EC	(mean age 63 years)	, cerivastatin, sinvastatin, lovastatin, pravastatin		<p>surgery in previous 30 days</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Missing information regarding hypertension history or medication use</li> <li>• Missed 1 year follow-up visit</li> <li>• Patients died</li> <li>• Patients withdrew from study before 1 year</li> <li>• Patients identified with chronic or permanent AF in the first visit after diagnosis</li> </ul>
Watanabe, 2005	Symptomatic AF undergoing EC	106 (63 ± 14 years)	NS	140 ± 140 days	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute myocardial infarction</li> <li>• Unstable angina</li> <li>• Major surgical procedure within the previous month</li> <li>• Chronic obstructive pulmonary disease</li> <li>• Connective tissue disease</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute infectious disease</li> </ul>
Siu, 2003	Lone persistent AF (lasting > 3 months) undergoing EC	62 (61 ± 2 years)	4 sinvastatin (mean dose 20 ± 13 mg)  6 atorvastatin (mean dose 10 ± 3 mg)  32 ± 6 weeks before and 44 ± 1 months after	44 ± 1 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Structural heart disease</li> <li>• Hypertension</li> <li>• FA lasting &gt; 3 months</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Hyperthyroidism</li> <li>• Electrolyte imbalance</li> </ul>
Koyama, 2009	Drug-refractory paroxysmal AF undergoing CA	186 59.7 (9.8)	NS	30 days	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt;75 years,</li> <li>• Previous ablation</li> <li>• Persistent AF lasting &gt;1 week</li> <li>• Hepatic or renal disease</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperthyroidism</li> <li>• Uncontrolled hypertension</li> <li>• LV dysfunction (ejection fraction &lt; 45%)</li> <li>• Malignancy</li> <li>• Acute or chronic inflammatory disease</li> </ul>
Park, 2009	Drug-refractory paroxysmal or persistent AF undergoing CA	152 NS	NS	18 months (14)	-
Richter, 2007	Patients with drug-resistant paroxysmal or persistent AF undergoing CA	234 56.7 (10.5)	Atorvastatin , sinvastatin, pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin	12.7 months median (95%CI 11-14.4 m)	-
AI	Patients	177	NS	13.8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who</li> </ul>

Chekakie, 2007	with paroxysmal or persistent AF undergoing CA	NS		months (8.6)	underwent segmental ostial isolation or additional left atrial linear lesions
-------------------	---	----	--	-----------------	--

Legenda: AF: fibrillazione atriale; EC: cardioversione elettrica; AC ablazione transcatetere; EF: frazione d'eiezione; LV: ventricolo sinistro; NS: non specificato; CAD: malattia coronarica; ND: non dichiarato

### 3.3 Qualità degli studi

Le caratteristiche degli studi che ne definiscono la qualità sono riassunte nella

tabella tabella 3; uno dei RCT risultava di alta qualità mentre tutti gli studi di coorte (11) erano di qualità bassa.

Tabella 3 Qualità degli studi

Studi	Studi di coorte	Studi randomizzati controllati
-------	-----------------	--------------------------------

Primo autore	Tipo di studio	Selezione dei pazienti	Persi al follow up	Randomizzazione	Doppio cieco	Allocation concealment	Descrizioni di abbandono	Persa al follow up
Humphries, 2007	Prospective	ND	ND					
Dogan, 2009	Prospective	ND	ND					
Siu, 2003	Retrospective	Consecutive	0					
Kim, 2009	Retrospective	ND	ND					
Richter, 2007	Retrospective	NC	ND					
Koyama, 2009	Retrospective	ND	ND					
Al Chekakie, 2007	Retrospective	Consecutive	0					
Park, 2009	Retrospective	Non consecutiva	ND					
Naji, 2009	Retrospective	Consecutive	8					
Watanabe, 2005	Retrospective	Consecutive	ND					
Almroth, * 2009				Yes	Yes	Yes	Yes	0
Tveit, 2004				Yes	No	ND	No	ND
Ozaydin, 2006				Yes	No	ND	No	0
Xia, 2009				Yes	No	ND	No	0
Can, 2007				Yes	No	ND	No	0
Baman, 2009	Retrospective	Consecutive	0					

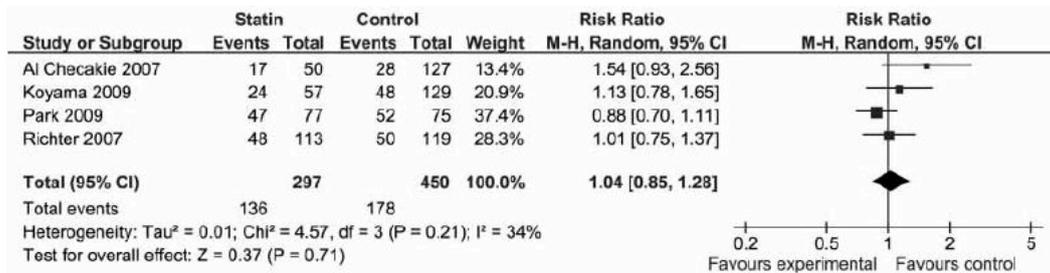
Legenda: ND: non dichiarato

### 3.4.1 Ablazione transcaterere

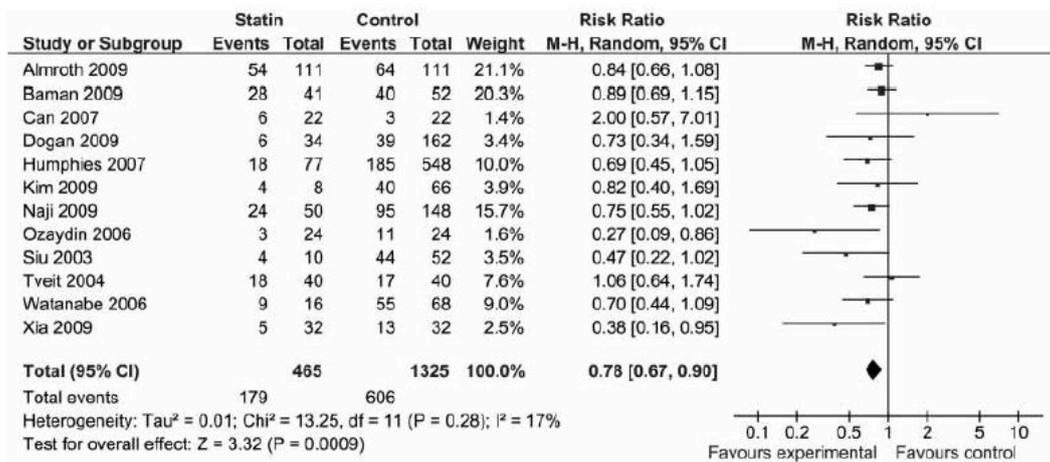
La recidiva di FA dopo ATC è stata analizzata in 4 studi retrospettivi di coorte per un totale di 747 pazienti; il periodo di follow up variava da 30 giorni a 18 mesi; non venivano specificati il tipo e la dose di statina utilizzate nei diversi studi; oltre a ciò nessuno studio indicava quando la terapia con statina era stata iniziata. La recidiva di FA è stata evidenziata in 136 dei 297 (45.8%) pazienti in terapia con statina e in 178 di 450 (39.6%) pazienti non sottoposti a tale trattamento; l'uso di statina non è risultato associato ad un rischio ridotto di recidiva di FA (RR 1.04, 95%CI 0.85, 1.28; p= 0.71), come illustrato in Figura 1. L'eterogeneità fra i vari studi è risultata bassa ( $I^2=34\%$ ).

Figura 1. Rischio relativo e intervalli di confidenza della recidiva di FA dopo ablazione transcatetere e cardioversione elettrica

A



B



A causa del ridotto numero di studi non è stato possibile eseguire l'analisi con funnel plot e quindi la presenza di bias di pubblicazione non può essere del tutto esclusa.

### 3.4.2 Cardioversione elettrica

La recidiva di FA dopo cardioversione elettrica è stata valutata in 12 studi ( 5 RCT, 5 retrospettivi di coorte, 2 prospettici di coorte) per un totale di 1790 pazienti. Il tipo e la posologia di statina utilizzata non veniva specificata in 5 degli 8 studi osservazionali, mentre negli altri 3 venivano utilizzati 7 differenti tipi di molecola; inoltre in nessuno degli studi osservazionali veniva specificato il momento in cui era stata iniziata la terapia.

In 3 RCT veniva utilizzata atorvastatina ad una dose compresa fra 10 e 80 mg, pravastatina (40 mg) in uno, rosuvastatina (10mg) in un altro ancora. L'inizio della terapia, in questi studi, era compresa fra 3 settimane e 48 ore prima della CVE.

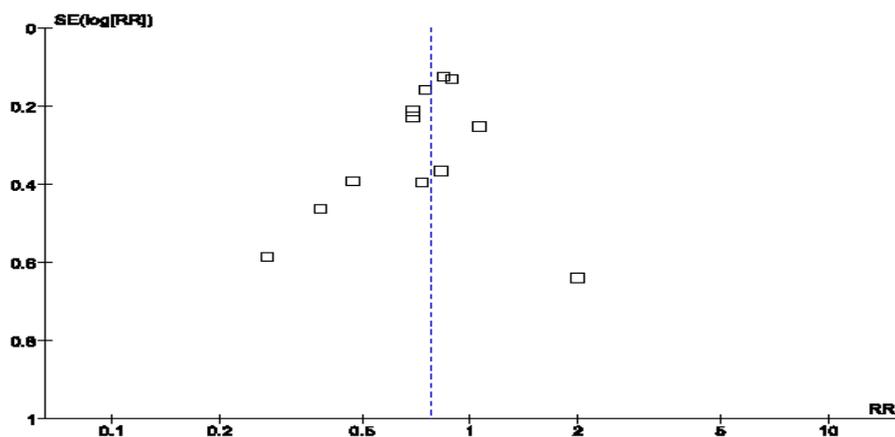
Il follow up risultava compreso fra 30 giorni e oltre 3.5 anni. La recidiva di FA si presentava in 179 dei 475 pazienti (38.5%) in terapia con statina e in 606 dei 1325 pazienti (45.7%) non in terapia.

L'utilizzo di statina è risultato associato con una riduzione statisticamente significativa della recidiva di FA (RR 0.78, 95%CI 0.67, 0.90;  $p < 0.001$ ) come

illustrato in figura 1. Anche in questo caso l'eterogeneità fra gli studi è risultata bassa ( $I^2 = 17\%$ ).

Il funnel plot che schematizza il rischio relativo versus errore standard è apparso lievemente asimmetrico in assenza di studi nella parte alta destra del grafico, come illustrato in figura 2.

Fig 2. Funnel plot del rischio relativo versus errore standard degli studi che valutano l'efficacia di statina nel ridurre la recidiva di fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica



L'analisi di sensibilità includeva 5 RCT per un totale di 458 pazienti; 86 su 229 (37.6%) pazienti in terapia con statina e 108 su 229 (47.2%) pazienti non in terapia mostravano recidiva di FA .

In questo sottogruppo di studi l'uso di statina si associava ad una riduzione non statisticamente significativa del rischio di recidiva di FA (RR 0.76, 95%CI 0.48, 1.20).

## 4. DISCUSSIONE

Nella nostra revisione e metanalisi della letteratura abbiamo stabilito l'effetto della terapia con statina sul rischio di recidiva di FA dopo ATC o CVE, trovando una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di recidiva di FA dopo CVE ma nessun effetto di statina nella riduzione di recidiva di FA dopo ATC. La riduzione del rischio assoluto di recidiva di FA dopo CVE del 7.2% in terapia con statina corrisponde a un NNT di 14. Quando l'analisi è stata applicata ai soli 5 RCT, pur in presenza di un risultato positivo, questo non è risultato statisticamente significativo: non si può tuttavia escludere una mancanza di efficacia di statina, visto lo scarso numero dei pazienti inclusi in questi studi; si deve inoltre sottolineare che dosi e tipi di statina variavano nei diversi studi; inoltre tipi e dosi di statina con diversa potenza farmacologica variavano nei diversi studi (17). I risultati della nostra metanalisi sugli studi condotti su pazienti sottoposti a CVE concordano con i risultati di RCT e metanalisi precedenti che hanno mostrato l'efficacia delle statine nella riduzione dell'incidenza di FA in pazienti che hanno subito un intervento cardochirurgico (16) dopo sindrome coronarica acuta (18), e in pazienti in ritmo sinusale con storia pregressa di FA (18).

Vi è una importante base biologica a supporto di questi risultati. Sono sempre di più i dati che indicano una relazione fra FA e markers infiammatori cellulari e plasmatici, compresi Proteina C reattiva ad alta sensibilità, IL-6 ed interleukina 8 (IL-8).L'infiammazione può influenzare le proprietà strutturali

ed elettriche del miocardio atriale, creando un substrato per FA (19, 20). Anche un incremento dello stress ossidativo a livello atriale può giocare un ruolo importante nell'induzione e mantenimento di FA (21, 22); dati recenti mostrano che il decremento nell'espressione di nitrossido sintetasi (NOS) e la disponibilità di ossido di azoto atriale contribuiscono in modo diretto alla patogenesi di FA (22) e che uno squilibrio nell'espressione di NOS inducibile (iNOS) e NOS endoteliale (eNOS) con sovrapproduzione di ossido nitrico potrebbe condurre a nitrosilazione proteica e apoptosi di cardiomiociti cardiaci nella FA (23). Le statine hanno mostrato numerosi effetti di protezione vascolare, comprese proprietà antinfiammatorie e antitrombotiche, non ricollegabili all'effetto ipolipemizzante (11, 24). In più, i geni Rac1 e RhoA, implicati nella patogenesi di FA quando iperespressi, vengono inibiti dalla statina (25). Non è stato possibile osservare un effetto positivo della statina stessa nei pazienti sottoposti ad ATC; ciò può essere in parte spiegato dal piccolo numero degli studi, differenze nelle popolazioni studiate, ed il disegno di studio retrospettivo, nel quale è difficile stabilire la relazione temporale fra l'esposizione alla statina e recidiva di FA.

La persistenza di FA per un lungo periodo prima di ATC potrebbe rendere conto della mancanza di efficacia della statina, dal momento che questa popolazione di pazienti ha maggior probabilità di mostrare tessuto fibrotico cicatriziale e dunque ha meno probabilità di rispondere a trattamenti che

inibiscono l'infiammazione; oltre a ciò, molte delle recidive cliniche osservate con questa procedura sono dovute ad un recupero dalla lesione provocato con la manovra, meccanismo indipendente dall'azione della statina (26). Il fatto che tipo e dosaggio di statina non fossero specificati limita la possibilità di raccogliere informazioni; pertanto per stabilire l'effetto della terapia con statina nel ridurre l'incidenza di recidiva di FA dopo ATC sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati e dal solido disegno sperimentale.

#### 4.1 Limitazioni

La metanalisi ha diverse limitazioni: la review sistematica include RCT e studi osservazionali; l'applicazione di metodi metanalitici agli studi osservazionali è controversa, visto che i bias caratteristici di questo tipo di disegno di studio potrebbero ridurre la forza dell'associazione fra i dati (27, 22). Per minimizzare questo potenziale bias sono stati selezionati studi nei quali la recidiva di FA fosse confermata con criteri obiettivi; inoltre sono state fedelmente rispettate le linee guida su come riportare in modo qualitativamente valido i dati nelle metanalisi che comprendono dati da studi RCT ed osservazionali (PRISMA, MOOSE) al fine di chiarire nel miglior modo possibile i nostri risultati (27, 28). Un altro limite è costituito dal fatto che gli studi inclusi nella metanalisi hanno diversi criteri di inclusione ed esclusione;

in ogni caso l'eterogeneità fra i diversi studi, calcolata con la statistica  $I^2$ , è risultata generalmente bassa. Ancora, non può essere escluso un bias di pubblicazione essendovi pochi studi riguardo il ruolo della statina nei pazienti sottoposti a ATC: per i pazienti sottoposti a CVE il grafico funnel plot del rischio relativo versus errore standard risultava lievemente asimmetrico in assenza di studi nell'angolo alto a destra, e ciò suggerisce che studi di numerosità ridotta, non pubblicati e che dimostrino un incremento rischio relativo di FA in pazienti in terapia con statina potrebbero non esser stati inclusi nella metanalisi. I dati riguardano l'effetto delle statine come classe farmacologica, dato che tipo e dose di statina variavano nei diversi studi; da ultimo, a causa delle limitazioni insite nell'approccio metanalitico, non è stato possibile illustrare l'effetto additivo di altri farmaci di più comprovata efficacia nella prevenzione secondaria di FA.

## 5. CONCLUSIONI

La prevalenza di FA è destinata ad aumentare nei prossimi decenni, in particolare nell'anziano (29); la mortalità a 30 giorni legata allo stroke che può presentarsi in concomitanza ad FA è del 24%, ma le complicanze emorragiche limitano in modo importante l'utilizzo di terapia anticoagulante specie nei pazienti più anziani e dunque a maggior rischio (30). La CVE rimane il metodo più utilizzato per il ripristino del RS, e, nonostante le molte strategie farmacologiche volte a mantenerlo, un gran numero di pazienti va incontro a recidiva (1). I risultati della metanalisi quindi sottolineano l'efficacia della statina nel ridurre la recidiva di FA dopo CVE, fornendo informazioni ulteriori a supporto del disegno di RCT futuri per la rigorosa valutazione del problema; grande importanza avranno in tal senso la scelta del tipo di molecola, del dosaggio del farmaco, ed il periodo di follow up.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484.
  
2. Gotto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y, Uchiyama S, D’Agostino R, Ohman M, Liau C, Hirsch AT, Mas J, Wilson PWF, Corbalan R, Aichner F, Steg G, REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008; 156: 855–863.
  
3. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of atrial Fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 2369–2429.
  
- 4 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, LeMouroux A, LeMetayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *NEJM* 1998;339:659-66.
  
- 5 Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–166.

6 Cong-xin Huang , Yu Liu, Wen-fang Xia , Yan-hong Tang, He Huang.  
Oxidative stress: a possible pathogenesis of atrial fibrillation. Medical  
Hypothesis 2009; 79: 466-67.

7 Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H, Baliga RS, Piao S,  
Kanderian A, Pavia S, Hamlin RL, McCarthy PM, Bauer JA, Van Wagoner DR.  
Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and  
electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial  
fibrillation. Circ Res 2001;89:e32–e38.

8 Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA,  
Bauer JA, Patrick J, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-  
Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias : Inflammatory  
Mechanisms and Persistence of Atrial Fibrillation; Circulation 2001: 104:2886-  
2891.

9 Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins.  
Circulation 2004; 109 (23 Suppl 1): III 27-32.

10 Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, Goudevenos JA. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 115: 135-43.

11 Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* 2002; 106: 2041–2042.

12 Demellis J, Paneritou M. Effect of C- reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *American heart Journ* 2005; 150: 1064.e7-1064.e12.

13 Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (atorvastatin for reduction of Myocardial Dysrhythmia after cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 11: 1455-61.

14 Wazni O, Wilkoff B, Saliba W. Catheter ablation for atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 2296-304.

15 Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1642–1648.

16 Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dorge H, Stamm C, Wassmer G, Wahlers T. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1548–1559.

17. Penning-van Beest F, Termorshuizen F, Goettsch W, Klungel O, Kastelein J, Herings R. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:154-59.

18. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):828-35.

19. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A: Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:11804.
20. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136–49.
21. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, Wilcox JN, Dudley SC, Jr, Harrison DG, Langberg JJ. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002;106:2854 –8.
22. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, Bauer JA. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:174 –80.
23. Han W, Fu S, Wei N, Xie B, Li W, Yang S, Li Y, Liang Z, Hou H. Nitric oxide overproduction derived from inducible nitric oxide synthase increases cardiomyocyte apoptosis in human atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2008;130:165-73.

24. Adam O, Neuberger HR, Böhm M, Laufs U. Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Circulation* 2008;118(12):1285-93.

25. Adam O, Lavall D, Theobald K, Hol M, Ameling S, Sussman SA, Rosenkranz S, Kroemer HK, Schafens HJ, Bohm M, Laufs U. Rac1-induced connective tissue growth factor regulates connexin 43 and N-cadherin expression in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:469-80.

26. Wright M, Haïssaguerre M, Knecht S, Matsuo S, O'Neill MD, Nault I, Lellouche N, Hocini M, Sacher F, Jais P. State of the art: catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(6):583-592.

27. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.

28. Moher D, Liberati, A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009; 151:264-269

29 Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.

30. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *NEJM* 2003;349:1019-26.