

LA STRATEGIA “RATE-CONTROL” HA ANCORA UN GROSSO SPAZIO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

Autori: Paolo Alboni, Kamal Al Yassini, Gianfranco Baggioni, Anna Holzl, Nicola Stucci, Paola Coppola

Sezione di Cardiologia, Ospedale Privato Quisisana, Ferrara

RIASSUNTO

Per i pazienti con fibrillazione atriale (FA) abbiamo a disposizione due possibili strategie terapeutiche: 1) strategia “rate-control” e cioè limitarsi a controllare la frequenza cardiaca con i farmaci che rallentano la conduzione nel nodo atrio-ventricolare e 2) strategia “rhythm-control”, cercare cioè di mantenere il ritmo sinusale utilizzando i farmaci antiaritmici (AA) o l’ ablazione transcateretere. Con l’ introduzione in questo ultimo decennio di nuovi trattamenti finalizzati al mantenimento del ritmo sinusale, in particolare l’ ablazione transcateretere e per lo spazio che ha quest’ultima nella letteratura corrente e nei convegni scientifici, si può avere l’ impressione che la strategia “rhythm-control” abbia soppiantato quella “rate-control” e che quest’ ultima possa rappresentare un sotto-trattamento, una gestione inadeguata del paziente con FA. In realtà vi sono situazioni cliniche nelle quali la strategia “rate-control” appare ancora preferibile: 1) pazienti asintomatici o paucisintomatici; non vi è, a tal proposito, alcuna dimostrazione che né i farmaci AA né l’ ablazione transcateretere possano migliorare la prognosi dei pazienti con FA e pertanto non abbiamo nulla da offrire con la strategia “rhythm-control” a pazienti senza (o solo lievi) sintomi. 2) Pazienti con FA di lunga durata (6-12 mesi o più) nei quali i farmaci AA sono pochissimo efficaci nel mantenimento del ritmo sinusale dopo cardioversione elettrica e non vi sono dati consistenti sull’ efficacia dell’ ablazione. 3) Pazienti anziani e/o con 4) importante cardiopatia sottostante, in quanto i risultati di svariati trial randomizzati non hanno evidenziato una superiorità della strategia “rhythm-control” su quella “rate-control” e non disponiamo di dati consistenti sull’ efficacia dell’

ablazione transcatetere in tale tipologia di pazienti. Considerando che l'età media dei soggetti con FA è ~ 75 anni e che \sim il 75% dei pazienti con tale tachiaritmia ha un'età > 65 anni, la strategia "rate-control" continua ad avere un grosso spazio nella pratica clinica.

Parole chiave: 1) ablazione transcatetere, 2) farmaci antiaritmici, 3) fibrillazione atriale

ABSTRACT

In patients with atrial fibrillation (AF) we can control heart rate with drugs slowing atrio-ventricular nodal conduction, the "rate-control" strategy, or try to maintain sinus rhythm with antiarrhythmic drugs or catheter ablation, the "rhythm-control" strategy. Recently, new treatments aiming to maintain sinus rhythm have been introduced in the clinical setting, including catheter ablation, which has a large space in the current literature and in the cardiological meetings. One can have the feeling that "rhythm-control" strategy made the "rate-control" one out-of-date and that the latter represents an under-treatment of patients with AF. Actually, "rate-control" strategy is still preferable in some clinical situations: 1) asymptomatic patients (or with very light symptoms); in fact, there is no demonstration that neither antiarrhythmic drugs nor catheter ablation can improve prognosis in patient with AF. 2) Patients with long-lasting permanent AF, since antiarrhythmic drugs are nearly ineffective in maintaining sinus rhythm after electrical cardioversion in patients with this type of AF and there are no consistent data on the efficacy of catheter ablation. 3) Elderly patients and/or 4) patients with relevant heart disease. To this regard, the results of some randomized trials showed that "rate-control" strategy is not superior to the "rate-control" one and there are inconsistent data on the efficacy of catheter ablation in these patients. Considering that the mean age of subjects with AF is ~ 75 years and that $\sim 75\%$ of patients with this tachyarrhythmia are aged > 65 years, "rate-control" strategy still takes a lot of space in the clinical setting.

Key words: 1) antiarrhythmic drugs, 2) atrial fibrillation, 3) catheter ablation

Per i pazienti con fibrillazione atriale (FA) abbiamo a disposizione due possibili strategie terapeutiche: 1) strategia “rhythm-control”, cercare cioè di mantenere il ritmo sinusale e 2) strategia “rate-control”, e cioè limitarsi a controllare la frequenza cardiaca (FC). Per la gestione della prima strategia possiamo utilizzare i farmaci antiaritmici (AA), (flecainide, propafenone, disopiramide, amiodarone, sotalolo, dronedarone) o l’ ablazione transcateretere, che consiste principalmente nell’ isolamento elettrico delle vene polmonari, e per la gestione della seconda i farmaci che rallentano la conduzione nel nodo atrio-ventricolare (A-V), (betabloccanti, digitale, calcioantagonisti non diidropiridinici quali verapamil e diltiazem). Se tali farmaci non riescono a rallentare la FC possiamo utilizzare la procedura “ablate & pace”, che rappresenta pertanto un trattamento “rate-control” in seconda battuta.

In quest’ ultimo decennio sono stati introdotti nuovi trattamenti finalizzati al mantenimento del ritmo sinusale: un nuovo farmaco antiaritmico, il dronedarone, il trattamento “pill-in-the-pocket” (1) e soprattutto l’ ablazione transcateretere. L’ impressione che si può avere dai programmi dei congressi scientifici e dei corsi di aggiornamento è che la strategia “rhythm-control” abbia soppiantato quella “rate-control” e che quest’ ultima possa rappresentare un sotto-trattamento, una gestione inadeguata del paziente con FA, considerando l’ armamentario terapeutico attualmente disponibile. Come è sempre successo, le novità hanno un grosso spazio nei corsi di aggiornamento, ma è anche noto che un’ impostazione sbilanciata dell’ aggiornamento può tradursi in una mancanza di equilibrio nelle scelte terapeutiche.

Nella presente rassegna vengono discusse quelle situazioni cliniche nelle quali una strategia “rate-control” appare ancora preferibile. Prima di entrare nei dettagli occorre una premessa di carattere generale. In medicina qualsiasi trattamento può avere due finalità: 1) migliorare la qualità di vita, riducendo i sintomi o 2) migliorare la prognosi, prolungando la sopravvivenza, riducendo l’ incidenza di grossi eventi (infarto miocardico, ictus cerebrale, ecc.). Non esiste sul versante clinico una terza finalità. Al momento non vi è alcuna dimostrazione che la strategia “rhythm control”, utilizzando sia i farmaci AA che l’ ablazione transcateretere, sia in grado di migliorare la prognosi dei pazienti con FA, riducendo la mortalità e l’ incidenza di grossi eventi. Solo la warfarina, con il

suo effetto antitrombotico, è in grado di ridurre l' incidenza dell' ictus cerebrale e, pur in presenza di alcuni dati contrastanti, anche della mortalità, ma le indicazioni alla somministrazione di tale farmaco sono le stesse, indipendentemente dalla strategia utilizzata ("rate" o "rhythm-control"). Un trattamento finalizzato al mantenimento del ritmo sinusale è pertanto solo "sintomatico", potendo incidere soltanto sulla qualità di vita. Di conseguenza, la scelta della strategia terapeutica si basa sull' entità dei sintomi e sui risultati terapeutici ottenuti nei vari sottogruppi di pazienti con FA, senza alcuna pretesa di bucare il muro prognostico.

I pazienti nei quali la strategia "rate-control" appare ancora preferibile sono: 1) soggetti asintomatici o paucisintomatici, 2) soggetti con FA di lunga durata, 3) soggetti anziani, 4) soggetti con importante cardiopatia sottostante.

Pazienti con FA sintomatici o paucisintomatici

Per i motivi sopra riferiti, e cioè che la strategia "rhythm-control" non è in grado di migliorare la prognosi nei pazienti con FA, a quelli asintomatici non abbiamo nulla da offrire con tale strategia se non effetti collaterali da farmaci AA o complicanze, a volte gravi, da procedura ablativa. Relativamente ai pazienti paucisintomatici, l' esperienza clinica insegna che nella quasi totalità di questi la sensazione di battito irregolare tende a scomparire nel tempo. Nei pazienti asintomatici e paucisintomatici la strategia "rate-control" appare pertanto quella preferibile. Vi possono essere come sempre delle eccezioni, per esempio soggetti che non avvertono il cardiopalmo ma sono fortemente condizionati da un punto di vista psicologico dalla presenza della tachiaritmia e ciò incide sulla loro qualità di vita. In tale evenienza può trovare indicazione un tentativo di mantenimento del ritmo sinusale.

Pazienti con FA di lunga durata

Negli anni 80-90 sono stati pubblicati svariati studi nei quali è emerso che pazienti con FA di lunga durata (6-12 mesi o più), se sottoposti a DC-shock possono essere convertiti a ritmo sinusale, ma le probabilità che tale ritmo sia ancora presente dopo un anno sono soltanto del 10-20%, pur con la

somministrazione di farmaci AA . Siamo di fronte pertanto ad un insuccesso e la strategia “rate-control” appare quella preferibile. Per quanto riguarda l’ altro trattamento disponibile ai fini del mantenimento del ritmo sinusale e cioè l’ ablazione transcateretere, non vi sono al momento dati consistenti sull’ efficacia di tale procedura in pazienti con FA di lunga durata. A tal proposito, nelle recenti Linee guida della Società Europea di Cardiologia (2) il livello di evidenza scientifica sull’ efficacia dell’ ablazione nei pazienti con “long-lasting persistent atrial fibrillation” è stato definito di tipo C, il che significa assenza di dati con un minimo di consistenza.

Pazienti con FA, anziani e/o con importante cardiopatia

Sono stati pubblicati 6 studi randomizzati nei quali la strategia “rhythm-control” è stata confrontata con quella “rate-control” in pazienti con FA (3-8). In 5 di questi, il PIAF (3), il RACE (4), l’ AFFIRM (5), lo STAF (6) e lo HOT CAFE (7) sono stati inclusi pazienti con un quadro clinico molto variegato, mentre nell’ altro, lo AF-CHF (8), soltanto pazienti con scompenso cardiaco. L’ endpoint primario era diverso nei vari trial (tabella1), ma nonostante differenze nel disegno dello studio, la conclusione di tutti questi trial è stata che la strategia “rhythm-control” non è superiore a quella “rate-control” relativamente agli endpoint predefiniti. Va tuttavia rilevato che in tali studi erano esclusi soggetti fortemente sintomatici nonostante il controllo della FC. Il trial di gran lunga più consistente da un punto di vista casistico è l’ AFFIRM (5), nel quale sono stati randomizzati alle due strategie oltre 4000 pazienti con FA. L’ età media era 70 anni e la quasi totalità di questi aveva una cardiopatia organica. Dopo un follow-up medio di 3.5 anni la prevalenza di pazienti in ritmo sinusale era significativamente più alta nel gruppo “rhythm-control” (62 versus 34%), ma nonostante questo emergeva in tale gruppo un trend per una più alta mortalità (p=0.08), che si realizzava esclusivamente nei pazienti anziani (> 65 anni). Verosimilmente in questi pazienti i farmaci AA hanno effetti più tossici, sia cardiaci che extra-cardiaci (9). L’ incidenza di ictus ischemico o emorragico e di infarto miocardico era simile nei due gruppi mentre i ricoveri ospedalieri durante il periodo di osservazione erano più frequenti nel gruppo “rhythm-control”, in rapporto prevalentemente alle recidive di FA. La qualità di vita, valutata con appositi questionari,

non differiva fra i due gruppi in quanto vi era un miglioramento con entrambe le strategie terapeutiche e l' entità di tale miglioramento era quantitativamente simile. Nello studio AF-CHF (8), pubblicato recentemente, nel quale oltre 1000 pazienti con FA e scompenso cardiaco sono stati randomizzati alle due strategie terapeutiche, i risultati erano simili a quelli degli studi precedenti. Infatti, la mortalità cardiovascolare, che rappresentava l' endpoint primario, non differiva fra i due gruppi e non differivano neppure gli endpoint secondari (mortalità totale, ictus cerebrale, peggioramento dello scompenso cardiaco, qualità di vita). In una metanalisi (10) che includeva 5 di questi studi i risultati erano gli stessi. In soggetti anziani e/o con cardiopatia organica sottostante la strategia "rhythm-control" con l' utilizzo dei farmaci AA non appare pertanto superiore a quella "rate-control" per quanto riguarda l' incidenza di mortalità, di eventi cardiovascolari e la qualità di vita e la strategia "rate-control" appare di massima quella preferibile in questi pazienti. Questa conclusione non ha valore per i soggetti fortemente sintomatici nonostante il rallentamento della FC, rappresentati in gran parte da soggetti giovani, e per i pazienti nei quali lo scompenso cardiaco è chiaramente precipitato da un accesso di FA.

Strategia "rhythm-control" con l' utilizzo dell' ablazione transcateretere. Come sopra riferito, disponiamo di un' altra arma terapeutica finalizzata al mantenimento del ritmo sinusale, rappresentata dalla ablazione transcateretere, che è stata introdotta nella pratica clinica circa 10 anni fa ed ha un grosso spazio nella letteratura corrente. Sono stati pubblicati fino ad ora 7 trial (11-17), (tabella 2) nei quali pazienti con FA sono stati randomizzati ad ablazione versus farmaci AA; in 5 di questi studi sono stati arruolati pazienti con FA refrattaria a tali farmaci (11-15), mentre in due i pazienti sono stati randomizzati ai due trattamenti in prima battuta (16,17). E' emersa una superiorità dell' ablazione transcateretere sui farmaci AA per quanto riguarda l' incidenza delle recidive tachiaritmiche, ma occorre analizzare la tipologia dei pazienti arruolati. Anzitutto, la durata del follow-up è breve, circa un anno in quasi tutti gli studi, e sappiamo ben poco sugli effetti a lungo termine della procedura ablativa; ciò rappresenta un limite in quanto è ben noto che il substrato patologico della FA ha un andamento evolutivo. Tuttavia il dato più interessante è l' età dei pazienti arruolati che, come evidente nella tabella 2, oscilla in gran parte fra i 50 e i 60 anni; si

tratta pertanto di soggetti relativamente giovani, considerando che l'età media dei pazienti con FA è ~75 anni (18). Inoltre, circa l'80% dei pazienti arruolati non aveva una cardiopatia sottostante o solo una cardiopatia lieve e la prevalenza di comorbidità era molto bassa. Sulla base di questi dati si può ragionevolmente dedurre che l'ablazione transcateretere appare efficace in soggetti relativamente giovani e senza un'importante cardiopatia sottostante. A tal proposito sono stati pubblicati alcuni studi sugli effetti dell'ablazione in soggetti anziani (> 65 anni) con risultati incoraggianti, ma si tratta di studi retrospettivi e condotti su poche decine di pazienti (19-22). Al momento, non disponiamo pertanto di dati con una consistenza tale da poter porre indicazione all'ablazione transcateretere nei pazienti anziani.

Nella tabella 3 vengono riportati gli studi nei quali l'efficacia dell'ablazione è stata indagata in pazienti con FA e cardiopatia severa e cioè con disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco (23-28). I risultati di questi studi appaiono incoraggianti, pur se non omogenei, ma, come per i trial sopra riferiti, il follow-up è breve, circa 1 anno, e, soprattutto, sono stati arruolati soltanto pazienti relativamente giovani, con un'età compresa fra 50 e 60 anni. L'ablazione transcateretere rappresenta un progresso nel trattamento della FA, ma sulla base dei dati attualmente disponibili non può rappresentare un'indicazione nella pratica clinica quotidiana nei pazienti anziani e/o con importante cardiopatia.

In conclusione, questi dati suggeriscono che in pazienti asintomatici o paucisintomatici, in pazienti con FA di lunga durata e in pazienti anziani e/o con importante cardiopatia sottostante, quella "rate-control" rappresenta di massima la strategia terapeutica più adeguata e non una sotto-gestione del paziente. Tale strategia ha ancora uno spazio enorme nella pratica clinica in quanto circa il 75% dei pazienti con FA ha un'età > 65 anni (18) e tale percentuale è destinata ad aumentare. Grossi trial ancora in corso, quali il CABANA, l'EAST e il CASTLE-AF, dovrebbero chiarire se l'ablazione transcateretere possa rappresentare un'indicazione anche nei pazienti anziani e/o con importante cardiopatia e, soprattutto, se sia in grado di incidere sulla prognosi.

Qual è la FC target con la strategia “rate-control”?

In pazienti con FA la FC può essere rallentata con i betabloccanti, la digitale ed i calcioantagonisti non diidropiridinici. Un aspetto molto dibattuto è la FC target qualora si utilizzi la strategia “rate-control”. Il valore ottimale della FC in corso di FA non è mai stato definito anche perché, molto verosimilmente, varia da soggetto a soggetto. Per esempio, in pazienti con insufficienza aortica o insufficienza mitralica sono opportune FC più elevate, mentre in pazienti con cardiopatia ischemica o con scompenso cardiaco FC più basse. Si è ritenuto per molto tempo che in un paziente con FA la FC dovrebbe essere simile, o solo leggermente più alta rispetto a quella osservata in ritmo sinusale. Vi è stato per molti anni un consenso, sulla base del buon senso clinico, che nella gran parte dei pazienti con FA la FC dovrebbe oscillare fra 60 e 80 batt/min a riposo e fra 90 e 110 batt/min durante sforzi di moderata entità. Due anni fa il gruppo di Amsterdam ha pubblicato uno studio, il RACE II (29), nel quale oltre 600 pazienti con FA permanente sono stati randomizzati ad una strategia di controllo lieve della FC (< 110 batt/min a riposo) o di controllo più stretto (< 80 batt/min a riposo). L’ endpoint primario dello studio era costituito da un composito di mortalità cardiovascolare, ictus cerebrale, embolie sistemiche, emorragie, eventi aritmici gravi e ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco. Durante un follow-up medio di 2 anni e mezzo non è emersa alcuna differenza significativa fra i due gruppi relativamente all’ endpoint primario e neppure la qualità di vita (endpoint secondario) è risultata diversa. Gli autori concludono che nei pazienti con FA permanente un controllo lieve della FC (< 110 batt/min) è altrettanto efficace di un controllo più stretto della stessa, più facile da conseguire e pertanto preferibile. Questi risultati hanno avuto un impatto anche sulle recenti Linee guida della Società Europea di Cardiologia (2), ma non sono mancate le critiche in svariati editoriali ed in convegni scientifici. Anzitutto lascia perplessi la composizione dell’ endpoint primario in quanto non appaiono esservi concreti presupposti affinché eventi quali l’ ictus, le embolie sistemiche e le emorragie presentino una diversa incidenza con un controllo più o meno stretto della FC. Infatti in studi precedentemente condotti in pazienti con FA permanente non è mai emerso che valori alti o bassi della FC rappresentino un predittore di tali eventi (30). Di conseguenza, se alcuni componenti di un endpoint composito non presentano validi

presupposti per diversificare in termini di incidenza è più difficile che il raggiungimento dell' endpoint primario sia diverso nei due gruppi. Il risultato più sorprendente dello studio RACE II è che più contrasta con l' impressione clinica è che con un buon controllo della FC non è stato osservato né un miglioramento dei sintomi né una ridotta incidenza di scompenso cardiaco. In realtà sintomi quali il cardiopalmo tachicardico sono stati indagati in termini dicotomici (presente/assente) e non in termini quantitativi utilizzando un apposito questionario. A tal proposito l' esperienza clinica insegna che un buon controllo della FC riduce tali sintomi ma raramente li abolisce, ma anche una sola riduzione di questi può rappresentare un risultato clinico accettabile. L' aspetto più discutibile di questo studio è la durata del follow-up che è soltanto di 2 anni e mezzo. E' stato ampiamente dimostrato che nei soggetti in ritmo sinusale una FC elevata rappresenta nel lungo periodo (almeno un decennio) un fattore indipendente di rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari, incluso la comparsa di una tachicardiomiopatia. L' impatto prognostico della FC non è stato indagato, a nostra conoscenza, nei pazienti con FA permanente, ma è altamente probabile che tale impatto sia lo stesso. Lo studio RACE II non da una risposta a questo quesito per la brevità del follow-up.

In questo momento regna la massima confusione sulla FC target nei pazienti con FA permanente e nessuno può trarre conclusioni certe. Noi riteniamo che sulla base delle conoscenze attuali (31), una FC a riposo compresa fra 60 e 80 batt/min possa rappresentare un target accettabile in gran parte dei pazienti. Tuttavia i risultati dello studio RACE II qualcosa ci hanno insegnato e cioè che non dobbiamo accanirci più di tanto per ottenere una FC < 80 batt/min; se per esempio il raggiungimento di tale target comporta la comparsa di prolungate pause cardiache o di sintomi da bradiaritmia che richiedano l' impianto di un pacemaker, appare più opportuno ridurre la dose dei farmaci ad azione sul nodo A-V, soprassedendo all' impianto del dispositivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384-2391
- 2) Camm AJ, Kirchhof P, Lip G YH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31: 2369-2429
- 3) Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-1794
- 4) Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840
- 5) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833
- 6) Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 1690-1696
- 7) Opolski G, Torbicki A, Kosior DA et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*. 2004; 126: 476-486
- 8) Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677
- 9) Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J et al. Analysis of cause-specific mortality in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 109: 1973-1980
- 10) Testa L, Biondi – Zoccai GGL, Dello Ruusso A, Bellocchi F, Crea F. Rate-control vs rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005; 26:2000-2006
- 11) Pappone C, Augello G, Sala S et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2340-2347
- 12) Stabile G, Bertaglia E, Senatore G et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multicentre, randomized, controlled study (catheter ablation for the cure of atrial fibrillation study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216-221
- 13) Jais P, Cauchemez B, Macle L et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118: 2498-2505
- 14) Forleo GB, Mantica M, De Luca L et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 22-28
- 15) Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333-340

- 16) Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640
- 17) Pappone C, Vicedomini G, Augello G et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:808-814
- 18) Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-953
- 19) Corrado A, Potel D, Riedlbauchova L et al. Efficacy, safety and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 807-811
- 20) Zado E, Callans DJ, Riley M et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 621-626
- 21) Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octuagenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 146-152
- 22) Haegeli IM, Duru F, Luscher TF. Moderne technologien in der ablation des vorhofflimmerns. *Cardiovasc Med* 2010; 13: 272-280
- 23) Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1004-1009
- 24) Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-2383
- 25) Tondo C, Mantica M, Russo G et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 962-970
- 26) Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 9-14
- 27) Lutomsky BA, Rostock T, Koops A et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. *Europace* 2008; 10: 593-599
- 28) De Potter T, Berruezo A, Mont L et al. Left ventricular systolic dysfunction by itself does not influence outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace* 2010; 12: 24-29
- 29) Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-1373
- 30) Disertori M, Alboni P. Lo studio RACE II. *G Ital Cardiol* 2010; 11: 795-799
- 31) Alboni P, Gianfranchi L, Fucà G, Pacchioni F, Corbucci G. Rate-control of atrial fibrillation: by how much should the ventricular rate be lowered? In: Raviele A. *Cardiac Arrhythmias*. Milan: Springer-Verlag 2004: 99-105

Tabella 1. Studi nei quali sono state confrontate con disegno randomizzato le strategie “rate-control”(con farmaci che rallentano la conduzione nel nodo A-V) e “rhythm-control” (con farmaci antiaritmici) in pazienti con fibrillazione atriale

Trial	N. pz	Eta media (a)	Follow-up (a)	Endpoint primario	Significatività statistica?
PIAF ³	252	61	1	Qualità di vita	No
RACE ⁴	522	68	2.3	Composito	No
AFFIRM ⁵	4060	70	3.5	Mortalità totale	No
STAF ⁶	200	66	1.6	Composito	No
HOT CAFE ⁷	205	61	1.7	Composito	No
AF-CHF ⁸	1376	66	1	Mortalità cardiovascolare	No

Tabella 2. Studi nei quali pazienti con fibrillazione atriale sono stati randomizzati ai due trattamenti “rhythm-control”: farmaci antiaritmici versus ablazione transcateretere

Autore	N. pz	Età media (a)	Follow-up (a)
Pappone C ¹¹	198	56	1
Stabile G ¹²	137	62	1
Jais P ¹³	112	51	1
Forleo GB ¹⁴	70	63	1
Wilber DJ ¹⁵	167	55	0.7
Wazni OM ¹⁶	70	53	1
Pappone C ¹⁷	198	56	4

Tabella 3. Studi nei quali è stata indagata l' efficacia dell' ablazione transcateretere in pazienti con fibrillazione atriale e cardiopatia sottostante severa (disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco)

Autore	N. pz	Età media (a)	Follow-up (a)
Chen MS ²³	94	57	1.2
Hsu LF ²⁴	58	56	1
Tondo C ²⁵	40	57	1.2
Gentlesk PJ ²⁶	67	54	0.5
Lutomski BA ²⁷	18	56	0.5
De Potter T ²⁸	36	52	1.3