

Ablazione transcaterere della fibrillazione atriale

Health Technology Assessment Report dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC)

Sakis Themistoclakis¹ (Chairman), Massimo Tritto² (Chairman),
Emanuele Bertaglia³, Patrizia Berto⁴, Maria Grazia Bongiorno⁵, Domenico Catanzariti⁶,
Giuseppe De Fabrizio⁷, Roberto De Ponti⁸, Massimo Grimaldi⁹, Claudio Pandozi¹⁰,
Claudio Tondo¹¹, Michele Gulizia¹²

¹Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale dell'Angelo, Mestre-Venezia

²U.O. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Istituto Clinico Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA)

³U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Mirano (VE)

⁴PBE Consulting, Verona

⁵U.O. di Malattie Cardiovascolari II, Ospedale S. Chiara, Pisa

⁶U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN)

⁷Servizio di Elettrofisiologia e Cardiostimolazione, Città di Lecce Hospital, Lecce

⁸Dipartimento Cardiocerebrovascolare, Ospedale di Circolo e Università dell'Insubria, Varese

⁹U.O.C. di Cardiologia, Ospedale F. Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA)

¹⁰Dipartimento Cardiovascolare, A.O. S. Filippo Neri, Roma

¹¹Dipartimento di Aritmologia, Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano

¹²U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Catania

Per la corrispondenza:

Dr. Sakis Themistoclakis

U.O. di Cardiologia

Dipartimento Cardiovascolare

Ospedale dell'Angelo

Via Paccagnella, 11 - 30174 Mestre-Venezia

e-mail: themistoclakis@yahoo.it

INDICE

120	Razionale del progetto di <i>Health Technology Assessment</i>	142	Revisione degli studi economici sul trattamento della fibrillazione atriale
120	Obiettivi e metodi	147	Impatto organizzativo dell'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale: organizzazione dei servizi e percorsi terapeutici
121	Caratteristiche epidemiologiche e cliniche della fibrillazione atriale	159	Impatto dell'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale sui costi: analisi <i>budget impact</i>
124	<i>Trend</i> dei ricoveri ed effetti della patologia sul consumo di risorse e sui costi	168	Conclusioni
127	Trattamento della fibrillazione atriale: alternative terapeutiche	170	Appendice 1 Partecipanti alla <i>survey</i> AIAC
132	Trattamento della fibrillazione atriale: l'ablazione transcaterere	170	Appendice 2 Questionario sui costi ospedalieri dell'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale
135	Impatto clinico dell'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale: efficacia e sicurezza	173	Bibliografia
140	Impatto etico dell'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale: qualità della vita		

RIASSUNTO

La fibrillazione atriale (FA) è la più frequente aritmia cardiaca sostenuta dell'uomo ed ha un significativo impatto sulla qualità della vita, morbilità e sopravvivenza dei soggetti affetti. Per varie ragioni, il numero dei pazienti con FA è in costante ed esponenziale aumento con conseguente crescita dei costi di gestione legati prevalentemente ai ricoveri ospedalieri. Nell'ultimo decennio sono state sviluppate tecniche di ablazione transcateretere finalizzate principalmente all'isolamento elettrico delle vene polmonari che hanno la potenzialità di prevenire efficacemente le recidive di FA.

Lo scopo di questo report di Health Technology Assessment è quello di definire il valore attuale della procedura di ablazione transcateretere della FA al fine di promuoverne l'utilizzo in un'ottica di efficacia, efficienza ed appropriatezza d'uso. Attraverso un'ampia revisione bibliografica, nel presente documento sono state: 1) definite l'epidemiologia, l'impatto clinico e gli aspetti socio-economici della FA; 2) analizzate le diverse modalità di trattamento alternative all'ablazione transcateretere; 3) riportati in dettaglio i risultati, i rischi e il rapporto costo-beneficio dell'ablazione transcateretere. I costi del trattamento ablativo in Italia sono stati quindi dedotti attraverso un'analisi bottom-up a partire da uno specifico questionario somministrato ad un campione rappresentativo nazionale ed una rilevazione dei costi unitari eseguita presso quattro ospedali di riferimento. Infine, l'impatto dell'ablazione transcateretere sui costi di gestione della FA è stato valutato mediante un'analisi di budget impact. I principali risultati della presente analisi indicano che: 1) l'ablazione transcateretere è una procedura efficace, sicura e superiore al trattamento con farmaci antiaritmici nel mantenimento del ritmo sinusale; 2) il costo reale della procedura è compreso tra €8868 e €9455, a fronte di un rimborso medio ampiamente inferiore (40% circa); 3) il costo relativo al follow-up è modesto; 4) anche considerando un adeguamento tariffario al reale costo della procedura ablativa e un incremento del numero delle stesse del 5-10% per anno, dopo circa 5-6 anni si genererebbero in Italia significativi risparmi incrementali per il Servizio Sanitario Nazionale.

In conclusione, l'ablazione transcateretere della FA è una procedura costo-efficace, inadeguatamente rimborsata in Italia. Un corretto adeguamento tariffario (ininfluente nella generazione dei risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale) è indispensabile al fine di garantire il numero sempre crescente di procedure richieste e di permettere l'utilizzo delle nuove tecnologie in un'ottica di efficacia, efficienza e sicurezza.

RAZIONALE DEL PROGETTO DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Da diversi anni i costi sanitari tendono ad aumentare progressivamente a causa sia della maggiore richiesta di risorse dovuta al progressivo invecchiamento della popolazione che dello sviluppo di nuove e sempre più efficaci tecnologie sanitarie. Per far fronte sia all'aumento dei costi sanitari che alla necessità di una più oculata allocazione delle risorse disponibili, in questi ultimi anni è considerevolmente aumentata la richiesta – da parte di clinici e decisori pubblici – di informazioni circa il valore delle nuove tecnologie con particolare attenzione al rapporto di costo-efficacia delle stesse. Tali informazioni permettono di supportare le decisioni di adozione delle innovazioni tecnologiche ottemperando non solo al bisogno di cura ma anche alle necessità e ai vincoli imposti dalla relativa limitatezza delle risorse disponibili¹.

Lo sviluppo dell'*Health Technology Assessment* (HTA), indicato come un "ponte" tra la ricerca e il *policy-making*, rappresenta una valida risposta a questa elevata e specifica richiesta di informazioni e contribuisce all'incremento della qualità dell'assistenza sanitaria supportando, in particolare, lo sviluppo e l'aggiornamento di un ampio spettro di standard qualitativi, linee guida e altre norme sanitarie².

In Italia l'impiego dell'HTA è ancora circoscritto a poche realtà istituzionali e/o aziendali ed è sostanzialmente

sviluppato in Regioni con livelli sanitari di eccellenza. Inoltre, l'HTA è tradizionalmente applicato ai trattamenti farmacologici, mentre è piuttosto recente il suo utilizzo per quanto riguarda i dispositivi medici, per i quali i dati sulla metodologia di esecuzione dell'HTA – soprattutto in relazione agli aspetti medici, economici, organizzativi, etici e sociali – sono ancora carenti³.

L'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Società Scientifica dedicata all'aritmologia che rappresenta a livello nazionale ed internazionale gli specialisti in cardiologia impegnati nei settori dell'elettrofisiologia e dell'elettrostimolazione, è da tempo attiva nella promozione dell'utilizzo dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale (FA), in una logica di efficacia, efficienza ed appropriatezza d'uso. Coerentemente con le strategie dell'Associazione e riconoscendo la grande rilevanza ed utilità dell'applicazione dei concetti di determinazione del valore delle tecnologie, nell'ambito delle attività dell'aritmologia invasiva, l'AIAC ha promosso lo sviluppo della presente ricerca di HTA.

OBIETTIVI E METODI

L'obiettivo principale di questo report è quello di definire il valore delle procedure di ablazione transcateretere della FA. Tale determinazione, sviluppata con le caratteristiche di un *Technology Assessment Report*, si sostanzia nella descrizione dell'efficacia, tollerabilità e si-

curezza nonché degli effetti economici, sociali ed organizzativi, relativi alla procedura. Dal punto di vista metodologico, questo report è basato su due sorgenti di informazione:

1. un'ampia e dettagliata ricerca bibliografica, che ha consentito di coprire i fabbisogni informativi relativi alla patologia, alla sua epidemiologia, al suo impatto clinico, economico-sociale ed umanistico oltre che alle sue diverse possibilità di trattamento tenendo conto dei risultati e delle complicità delle diverse alternative terapeutiche rispetto alla procedura di ablazione transcateretere. Tale ricerca è stata effettuata utilizzando:
 - le banche dati Medline, PubMed, Embase Cochrane e CinHal;
 - i siti web di Società Scientifiche, di Istituzioni (Ministero della Salute Italiano, FDA - Food & Drug Administration, HAS - Ministero della Sanità Francese, NICE - National Institute for Clinical Excellence) e delle principali agenzie internazionali di HTA (INAHTA, CADTH, NCCHTA);
 - i siti web istituzionali-amministrativi delle Regioni, le Gazzette Ufficiali ed altre fonti normative nazionali per raccogliere informazioni aggiornate circa l'attuale finanziamento delle procedure in esame;
2. una specifica ricerca di *costing*, realizzata con procedura *bottom-up* (ovvero di costruzione del costo delle procedure partendo dalle componenti fondamentali di consumo e raccogliendo i prezzi unitari, per realizzare la necessaria valorizzazione economica). Per questa ricerca di *costing*, di tipo misto (parte osservazionale e parte da *expert advice*), sono state impiegate le seguenti fonti:
 - un questionario, appositamente sviluppato dalla Task Force AIAC, che ha investigato presso i Centri di Elettrofisiologia italiani i consumi di risorse relativi all'ablazione transcateretere della FA, con lo scopo di determinare le casistiche dei pazienti trattati, nonché le risorse impiegate, con particolare riferimento al consumo di dispositivi, impiego di attrezzature, tempo dedicato dallo staff, esami diagnostici pre- e postoperatori, durata dell'intervento e della degenza, nonché esami e visite effettuati in 2 anni di follow-up (Appendice 2);
 - i dati forniti dalle Amministrazioni e dagli Uffici Controllo Gestione di 4 ospedali, individuati dalla Task Force AIAC, come riferimento per la rilevazione dei costi unitari delle risorse.

Ciò ha permesso di costruire i percorsi terapeutici, analizzare i costi dell'ablazione transcateretere della FA e

proporre l'analisi organizzativa e l'analisi di *budget impact*.

CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Definizione

La FA è un'aritmia sopraventricolare caratterizzata da un'attivazione atriale caotica, rapida ed irregolare che determina la perdita della funzione meccanica della contrazione atriale⁴. Il normale ritmo cardiaco (il ritmo sinusale) è rappresentato da un'attività elettrica che origina dal nodo seno-atriale e si propaga in modo regolare ed ordinato prima al miocardio atriale e poi, attraverso il nodo atrioventricolare (AV), a quello ventricolare in modo da produrre una contrazione delle camere cardiache sequenziale ed efficiente che a sua volta garantisce il regolare afflusso di sangue a tutti i distretti del corpo. Viceversa, nella FA gli atri si attivano in maniera caotica e un gran numero di impulsi elettrici raggiungono il nodo AV il quale esercita una funzione di filtro consentendo il passaggio ai ventricoli solo di una parte di essi. Da ciò deriva una perdita della contrazione degli atri e un'attivazione dei ventricoli più o meno rapida ed irregolare con deterioramento della meccanica cardiaca complessiva.

La diagnosi di tale aritmia è elettrocardiografica e si basa su: 1) assenza delle onde di attivazione atriali (onde P), le quali sono sostituite da rapide oscillazioni della linea isoelettrica dette onde di fibrillazione (onde f); 2) irregolarità degli intervalli R-R⁴.

Classificazione

La FA viene oggi comunemente classificata in base al numero degli episodi, alla loro durata e modalità di interruzione^{4,5}.

In base al numero degli episodi la FA può essere definita:

- *FA di nuova insorgenza*: FA documentata per la prima volta indipendentemente dalla presenza di sintomi, dall'eventuale riconversione spontanea a ritmo sinusale, dalla durata dell'episodio aritmico e da eventuali episodi non documentati;
- *FA ricorrente*: qualsiasi forma di FA che recidiva più di una volta.

In base alla durata e alla modalità di interruzione la FA viene definita:

- *FA parossistica*: caratterizzata dall'interruzione spontanea dell'aritmia, generalmente entro 7 giorni, per lo più entro 24-48h;
- *FA persistente*: quando l'aritmia (indipendentemente

dalla sua durata) non si risolve spontaneamente ma solo con interventi terapeutici (cardioversione farmacologica o elettrica);

- *FA persistente di lunga durata*: FA che dura in modo continuo da oltre 1 anno;
- *FA permanente*: FA in cui il ritmo sinusale non può essere ripristinato con alcun mezzo o è stato deciso di non eseguire o ripetere tentativi di cardioversione.

Le diverse forme di FA non sono spesso esclusive in un singolo paziente e nel tempo possono virare da una forma all'altra. In questi casi l'aritmia va etichettata in base alla forma più frequentemente osservata.

Epidemiologia

La FA rappresenta l'aritmia di più comune riscontro nella pratica clinica. La sua prevalenza nella popolazione generale è stata riportata intorno all'1%^{6,7}. Tuttavia, Miyasaka et al.⁸ in un lavoro più recente, relativo ai residenti nella Olmsted County, hanno osservato una prevalenza decisamente più elevata pari al 2.5%. Questo andamento sembrerebbe confermare le previsioni di un incremento dei pazienti affetti da FA di 2-3 volte entro il 2050 con stime che vanno, negli Stati Uniti, dagli attuali 2.5-6 milioni a 6-15 milioni a seconda delle casistiche^{6,8}. La prevalenza della FA appare relativamente bassa nei soggetti giovani e aumenta significativamente con l'avanzare dell'età. Nello studio ATRIA⁶ la prevalenza è stata dello 0.1% nei soggetti di età <55 anni e del 9% nei soggetti di età >80 anni. Tali dati sostanzialmente confermano quanto osservato nello studio Framingham⁹, ossia una prevalenza di tale aritmia dello 0.5% nella fascia di età tra 50-59 anni, dell'1.8% nella fascia di età tra 60-69 anni, del 4.8% nella fascia di età tra 70-79 anni e dell'8.8% nella fascia di età tra 80-89 anni. Il 70% dei pazienti affetti da FA ha più di 65 anni con un'età mediana di 75 anni¹⁰. Inoltre, la prevalenza di FA è leggermente maggiore negli uomini rispetto alle donne in tutte le fasce di età (in media 1.1 vs 0.8%)¹¹.

In Italia sono disponibili limitati dati nazionali circa la prevalenza della FA. In un recente studio condotto nella Regione Veneto è stata osservata una prevalenza di FA del 4.2% nei pazienti tra 65 e 74 anni che saliva al 9.4% nella fascia di età tra 75 e 84 anni e al 17% negli ultraottantacinquenni¹². Un'applicazione alla popolazione italiana dei dati di prevalenza tratti dalla letteratura internazionale consente di stimare che circa 600 000 pazienti sono affetti da FA nel nostro Paese⁴.

Per quanto riguarda la prevalenza dei diversi tipi di FA, uno studio realizzato presso 182 ospedali europei su 5333 pazienti, ha rilevato percentuali simili di FA parossistica, persistente e permanente: ciascuna insorgeva in circa un

terzo dei pazienti studiati¹³. Il passaggio da una FA parossistica ad una persistente o permanente si osserva nel 15% dei casi dopo il primo anno di follow-up e una progressione da una forma persistente ad una permanente nel 30% dei casi nello stesso arco temporale, mentre una regressione da una forma persistente ad una parossistica è più rara osservandosi solo nel 10% dei casi¹³. La progressione dell'aritmia da parossistica a permanente è maggiore nel primo anno di follow-up (8-9%)^{14,15} e successivamente si attesta su un aumento costante di circa il 5% per anno¹⁵.

L'incidenza della FA è risultata circa lo 0.2% per anno^{6,7}. Anch'essa, come la prevalenza, aumenta nettamente con l'età e raggiunge, nei soggetti di età >80 anni, il 6.7-12.9% per anno¹⁶. Appare, inoltre, leggermente più elevata negli uomini rispetto alle donne (2.2 vs 1.7%)¹⁷. L'incidenza della FA ha mostrato anch'essa un graduale aumento nel corso degli anni passando dallo 0.3% per anno del 1980 allo 0.37% per anno del 2000⁸. Secondo i dati dello studio Framingham un soggetto su quattro di età >40 anni ha un rischio di sviluppare FA nel corso della vita. Tale rischio rimane consistente (1 su 6; 16.6%) anche nei soggetti senza storia di insufficienza cardiaca o di infarto miocardico¹⁷.

L'aumento della prevalenza e dell'incidenza della FA può essere correlato a diverse cause. La prima è rappresentata, particolarmente nei paesi più industrializzati, dall'invecchiamento delle popolazioni essendo questa un'aritmia tipica dell'età avanzata. Altre possibili cause sono la crescita complessiva della popolazione e l'aumentata sopravvivenza di soggetti affetti da condizioni cliniche strettamente associate alla FA come ipertensione arteriosa, malattia coronarica e scompenso cardiaco¹⁸.

Come per la prevalenza, anche per l'incidenza non ci sono dati certi riguardanti il nostro Paese. Tuttavia, tenendo conto dell'incidenza dello 0.2% per anno riportata in letteratura, si può stimare in Italia un numero di nuovi casi di FA pari a circa 114 000 ogni anno⁴.

Cause e fattori di rischio

La FA può essere primitiva o secondaria ad una patologia associata o ad una condizione favorente. Essa si definisce primitiva quando insorge in soggetti di età <60 anni, senza una patologia cardiopolmonare concomitante o una qualsiasi causa nota ed identificabile di FA. Tale forma rappresenta in media il 5-10% di tutte le forme di FA^{4,5}.

La FA secondaria rappresenta invece la forma più frequente. Essa può essere secondaria a cause temporanee o reversibili, il cui trattamento spesso previene anche ulteriori recidive dell'aritmia. Tali cause includono ad esem-

pio l'assunzione di alcolici o di sostanze stimolanti come la caffeina, patologie acute come l'infarto miocardico o l'embolia polmonare, patologie infiammatorie come la pericardite o la miocardite, riacutizzazione di patologie polmonari o disordini endocrinologici come l'ipertiroidismo o il feocromocitoma. Altre cause temporanee di FA sono rappresentate da recenti interventi di chirurgia cardiaca o toracica oppure da aritmie come la tachicardia giunzionale o la tachicardia reciprocante AV che possono rappresentare il *trigger* della stessa e il cui trattamento può prevenire ulteriori recidive di FA. La FA, tuttavia, è più spesso associata a cause non reversibili come le cardiopatie organiche e alla valvulopatia mitralica in particolare. Altre cardiopatie spesso associate alla FA sono la cardiopatia ipertensiva, la cardiopatia ischemica, la cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa e le cardiopatie congenite. Tale aritmia può essere anche secondaria a patologie infiltrative come l'amiloidosi o alla pericardite costrittiva o a tumori cardiaci o comunque adiacenti alla parete atriale. Altre condizioni spesso associate alla FA sono lo scompenso cardiaco, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'obesità, il fumo e le apnee ostruttive notturne. Infine, anche il sistema nervoso autonomo può svolgere un ruolo nella genesi della FA attraverso un'iperattività della sua componente simpatica o vagale.

Sintomatologia

La FA è sintomatica nella maggior parte dei casi. I sintomi più comuni sono il cardiopalmo e la dispnea riscontrati rispettivamente nel 54% e 44% dei casi¹⁴. Il primo risulta più frequente nelle forme parossistiche mentre la seconda nelle forme permanenti. Altri sintomi di comune riscontro sono la facile affaticabilità (14%), il dolore toracico (10%) e le vertigini o la sincope (10%)¹⁴.

L'aritmia può, tuttavia, manifestarsi anche in forma asintomatica o silente ed essere riscontrata in modo occasionale all'ECG. Nello studio ALFA la percentuale di FA asintomatica era dell'11%¹⁴. Tuttavia, in letteratura è stata riscontrata con un'ampia variabilità a seconda del contesto clinico del paziente e del metodo più o meno prolungato di registrazione. Infatti, si passa da percentuali del 15-25% di riscontro fortuito con il solo ECG^{8,13,19} a percentuali del 56-70% con il monitoraggio transtelefonico durante terapia con farmaci antiaritmici^{20,21} ed a percentuali del 51-74% con l'interrogazione delle memorie di pacemaker o defibrillatori impiantabili (ICD)²²⁻²⁴. Va sottolineato che le forme sintomatiche e quelle asintomatiche possono coesistere nello stesso paziente manifestandosi l'una o l'altra in occasioni diverse. Il dato cli-

nico maggiormente rilevante è la percentuale di recidive esclusivamente asintomatiche, in quanto la loro presenza implica la necessità di continuare un trattamento anticoagulante per la prevenzione delle tromboembolie anche in presenza di ritmo sinusale. È importante notare che dopo ablazione transcateretere della FA le recidive asintomatiche sono meno frequenti rispetto alla terapia farmacologica, essendo state riscontrate in un range dello 0-20% anche impiegando sistemi di registrazione prolungati come il monitoraggio transtelefonico, l'Holter di 7 giorni e le memorie dei dispositivi impiantabili²⁵⁻³².

Prognosi

La FA è associata ad un aumentato rischio di eventi ischemici cerebrovascolari, di scompenso cardiaco e di mortalità.

La mortalità per qualsiasi causa è circa il doppio nei pazienti con FA rispetto a quelli in ritmo sinusale⁵. Nello studio Framingham la FA aumenta il rischio di morte di 1.5 volte negli uomini e di 1.9 volte nelle donne indipendentemente dalla presenza di altre patologie concomitanti o dall'età dei pazienti³³. Nello studio AFFIRM, condotto in pazienti ultrasessantacinquenni con FA, la mortalità è stata di circa il 4.5% per anno. Il rischio di morte è stato più alto nei soggetti cardiopatici e legato alla severità della cardiopatia stessa³⁴. Tuttavia, anche in soggetti con FA primitiva è stato osservato un aumento della mortalità cardiovascolare e totale con un odds ratio rispettivamente di 4.31 e 1.95³⁵. In circa il 50-75% dei casi la causa del decesso nei pazienti con FA è stata una causa cardiovascolare, rappresentata principalmente da ictus o scompenso cardiaco^{14,36}.

La FA, determinando una perdita della contrattilità atriale, aumenta il rischio di formazione di coaguli nell'atrio, che possono successivamente dislocarsi e migrare in altre parti del corpo, generando eventi embolici. Quando tali eventi occorrono a livello cerebrale determinano un ictus ischemico. La FA è una delle cause principali di eventi tromboembolici e ne rappresenta un fattore di rischio indipendente in quanto responsabile del 15-18% di tutti i casi di ictus e di un terzo delle ischemie cerebrali invalidanti. Nei pazienti affetti da FA il rischio di ictus è 5 volte più elevato rispetto alla popolazione generale³⁷ con un tasso annuale del 4.5% contro lo 0.2-1.4% dei soggetti non affetti da FA. Tale percentuale sale al 7% se si includono gli attacchi ischemici transitori (TIA) e va ancora oltre se si considerano anche gli ictus silenti. Circa un paziente su tre affetto da FA nel corso della sua vita va incontro a rischio di ictus⁴.

La presenza di FA peggiora, inoltre, la prognosi dopo un ictus, aumentando la degenza e il grado di disabilità dei pazienti³⁸. Gli ictus dovuti alla FA sono, infatti, associati ad un aumento del 50% dell'invalidità permanente. La mortalità aumenta dal 20% al 33% nei pazienti con ictus associato a FA rispetto a quelli con ictus non associato alla FA^{39,40}. Il rischio di ictus è sostanzialmente simile nei pazienti con FA parossistica (2.6-3.2%) o permanente (2.9-3.3%)^{41,42}. Tale rischio aumenta con l'età passando dall'1.5% dei pazienti con età tra 50-59 anni al 23.5% dei pazienti con età tra 80-89 anni. Il rischio tromboembolico è considerevolmente aumentato anche nei pazienti con stenosi mitralica o portatori di protesi valvolare cardiaca. Altri fattori di aumentato rischio tromboembolico, nei pazienti affetti da FA, sono rappresentati dalla storia di un evento ischemico cerebrovascolare pregresso, dal diabete mellito, dall'ipertensione arteriosa e dallo scompenso cardiaco. Il rischio relativo di ictus è aumentato di 2.5 volte nei pazienti con storia di ictus o TIA, di 1.7 volte nei diabetici, di 1.6 volte negli ipertesi e di 1.4 volte nei pazienti con recente storia di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra⁵. Altri fattori "minori" di rischio tromboembolico sono il sesso femminile, la cardiopatia ischemica e la storia di tireotossicosi⁵.

La FA sembra essere associata anche ad un aumentato rischio di demenza del 2.7% ad 1 anno e del 10.5% a 5 anni dal primo riscontro⁴. Tale disturbo sembra essere dovuto principalmente ad infarti cerebrali multipli silenti⁴.

La FA, infine, aumenta di 3 volte il rischio di scompenso cardiaco. Nei pazienti con FA l'incidenza di un primo episodio di scompenso cardiaco aumenta di circa un 3% per anno⁴³. Entrambe le condizioni spesso coesistono, infatti, circa un terzo dei pazienti con FA ha storia di scompenso cardiaco. Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco la prevalenza della FA aumenta all'aumentare della classe funzionale NYHA, passando dal 4% nei pazienti in classe I al 50% in quelli in classe IV⁵. La comparsa di scompenso cardiaco peggiora, infine, la prognosi dei pazienti con FA determinando un aumento della mortalità del 2.7% nelle donne e del 3.1% negli uomini⁴³.

Effetti della patologia sulla qualità della vita

La FA sintomatica può esercitare effetti marcatamente negativi sulla qualità della vita dei pazienti. I sintomi impattano in particolare sulla ridotta capacità di esercizio fisico e in alcuni casi sulle funzioni cognitive, il che può portare a riduzioni nella capacità di svolgere le normali attività quotidiane, inclusa l'attività lavorativa. Gli episodi di FA spesso richiedono un trattamento acuto per risolvere sintomi come il cardiopalmo, la dispnea e il dolore toracico,

e questo ha un impatto sui pazienti aumentando i tassi di consultazione del medico di base o specialista e soprattutto le ospedalizzazioni. Anche i trattamenti farmacologici profilattici, generalmente utilizzati per il mantenimento del ritmo sinusale, possono avere un effetto negativo sulla qualità della vita dei pazienti a causa degli effetti collaterali o avversi ad essi correlati. Inoltre, la necessità per molti pazienti con FA di una terapia con anticoagulanti orali compromette in maniera importante la loro qualità della vita in quanto tale terapia impone una serie di limitazioni quali: a) un monitoraggio regolare con frequenti prelievi di sangue per prevenire sovra- e sotto-dosaggi del farmaco; b) una dieta costante per le numerose interazioni con diversi alimenti che ne possono potenziare o antagonizzare l'effetto; c) l'astensione da alcune attività ad elevato rischio di traumi o sanguinamenti.

La qualità della vita è risultata nettamente peggiore nei soggetti con FA rispetto ai controlli, con valori di tutti i parametri presi in esame (stato di salute generale, funzioni fisiche, vitalità, stato mentale, funzioni emotive, ruolo sociale, dolore fisico) più bassi del 16-30%. Tale peggioramento risulta simile o addirittura più accentuato di quello osservato in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica o con storia di infarto miocardico o di insufficienza cardiaca⁴⁴. Una classe funzionale NYHA avanzata, la presenza di una cardiopatia valvolare o ischemica, di una broncopneumopatia cronica e del diabete mellito peggiorano, inoltre, significativamente la qualità della vita nei pazienti con FA⁴⁵⁻⁴⁷. Infine, i pazienti con FA di sesso femminile hanno una qualità della vita significativamente peggiore rispetto a quelli di sesso maschile con un più elevato *burden* dei sintomi^{47,48}.

TREND DEI RICOVERI ED EFFETTI DELLA PATOLOGIA SUL CONSUMO DI RISORSE E SUI COSTI

I tassi di ospedalizzazione per FA sono progressivamente aumentati sia in Europa che negli Stati Uniti^{49,50} a causa del peso crescente della malattia, dovuta all'invecchiamento della popolazione, con conseguenze economiche significative.

Negli Stati Uniti, il numero di ospedalizzazioni legate alla FA si è quasi triplicato in 20 anni⁵⁰ e questa aritmia rappresenta l'1% di tutti i ricoveri⁵¹ e il 34% dei soli ricoveri per aritmie⁵². La degenza ospedaliera media è stata di 3.7 giorni⁵¹ e la spesa per cure ospedaliere è stata decisamente maggiore rispetto a quella di pazienti con caratteristiche analoghe ma senza FA⁵³.

Stewart et al.⁵⁴ hanno studiato il *trend* di ospedalizzazioni legate alla FA in Scozia nel periodo 1986-1996. In

questo paese, nella suddetta decade, ci sono stati 103 085 ricoveri con diagnosi principale o secondaria di FA, triplicando il numero complessivo dei ricoveri dei pazienti affetti da tale patologia. Si è, infatti, passati dai 1869 ricoveri con diagnosi principale di FA del 1986 ai 5757 del 1996 mentre i ricoveri con diagnosi secondaria di FA sono passati dai 3577 agli 11 522 nello stesso arco temporale. L'incremento del numero di ricoveri associato a diagnosi principale di FA è stato del 6-10% per anno fino al 1990-1991 raddoppiando negli anni successivi. Nel 1996, rispetto a 10 anni prima, ci sono stati complessivamente 2094 (+232%) ricoveri in più e ben 1794 (+185%) sono stati i ricoveri aggiuntivi con diagnosi principale di FA. Anche se incrementi sensibili dei ricoveri sono stati osservati per qualsiasi sesso e fascia di età, la crescita maggiore ha riguardato i maschi e gli anziani con un *trend* ancora più evidente dal 1990-1991 in poi. Da notare che, nel decennio osservato, il consistente aumento del numero di ricoveri per FA ha generato un aumento di circa l'80% delle giornate di ricovero per anno nonostante la riduzione della durata media degli stessi. Nel 1996 la FA, come diagnosi principale alla dimissione, ha determinato il 7.0% (3.1% nel 1986) delle giornate di ricovero per malattie cardiovascolari nei maschi. Tale percentuale sale al 37% (17.8% nel 1986) se si includono anche i ricoveri con FA come diagnosi secondaria di dimissione.

Anche in Italia sono stati condotti studi che hanno dimostrato il pesante impatto economico della FA in termini di ricoveri. Lo studio EARISA⁵⁵ ha messo in evidenza che il 20% dei pazienti arruolati nei 287 ospedali partecipanti allo studio avevano un'aritmia sopraventricolare rappresentata nella maggioranza dei casi (84%) da FA o flutter atriale. Tali pazienti hanno avuto una degenza media ospedaliera di 6 ± 5 giorni con il 38% di ricoveri in unità di terapia intensiva coronarica (degenza media di 3 ± 2 giorni). Anche lo

studio FIRE⁵⁶ ha mostrato il notevole impatto della FA sulle strutture ospedaliere italiane. La FA, infatti, ha rappresentato, in 1 mese di osservazione, l'1.5% di tutti gli accessi al Pronto Soccorso e il 3.3% di tutti i ricoveri ospedalieri. Dei pazienti presentatisi al Pronto Soccorso con FA, il 62% è stato ricoverato in un reparto internistico o cardiologico. La degenza media è stata di 7 ± 6 giorni e il 41.7% dei soggetti ammessi in Cardiologia è stato ricoverato in unità di terapia intensiva o semi-intensiva. Il 62.5% dei pazienti è stato sottoposto a cardioversione elettrica o farmacologica e il 64.4% è stato dimesso dall'ospedale in ritmo sinusale mentre ad un terzo dei pazienti dimessi in FA è stata programmata una cardioversione elettrica in un tempo successivo.

Sicuramente in questi studi ci sono stati diversi fattori che hanno influenzato l'aumento tanto consistente dei ricoveri, i più rilevanti dei quali molto probabilmente sono l'aumento della prevalenza della FA e le modifiche della pratica clinica e/o della codifica degli episodi di ricovero. Tuttavia, va sottolineato che le ricadute della FA sulla salute pubblica mostrano gli stessi *trend* sia negli Stati Uniti che in Europa e che l'impatto di spesa più consistente si ha in entrambe le realtà sotto forma di giornate di ricovero. La FA, pertanto, data la sua diffusione, mortalità e morbilità, è un'aritmia che assorbe molte risorse economiche e risulta fondamentale stimarne il reale impatto economico sui sistemi sanitari.

Una stima dei costi della FA è stata calcolata in cinque paesi europei raccogliendo, dopo un follow-up di 12 mesi, dati su: recidive di FA, modalità di trattamento, eventi clinici, visite specialistiche e ricoveri⁵⁷. In tale studio, per un paziente con FA, il costo medio totale per ricovero è stato di €1363, €5252, €2322, €6360 e €6445 rispettivamente in Grecia, Italia, Polonia, Spagna e Olanda, mentre il costo medio totale su base annua ammontava rispettivamente a

Tabella 1. Costo medio/anno (deviazione standard) di un paziente con fibrillazione atriale, per categoria di risorsa e paese.

Risorsa	Grecia n=251	Italia n=645	Polonia n=203	Spagna n=720	Olanda n=685
Diagnostica	45 (121)	147 (223)	28 (153)	104 (140)	160 (384)
Interventi	780 (3091)	851 (2441)	172 (456)	708 (2547)	798 (3488)
Farmaci	159 (296)	199 (311)	96 (325)	237 (358)	87 (150)
Visite	37 (46)	44 (88)	24 (26)	37 (67)	57 (56)
Ricoveri	352 (2248)	1778 (4075)	651 (1271)	987 (2234)	834 (3036)
Produttività	135 (999)	206 (1395)	39 (186)	242 (2253)	391 (3596)
Totale per anno	1507 (5238)	3225 (5975)	1010 (1667)	2315 (4931)	2328 (6834)

Tutti i costi sono espressi in Euro e sono relativi all'anno 2006.
Modificata da Ringborg et al.⁵⁷.

€1507, €3225, €1010, €2315 e €2328 (Tabella 1). Considerando il costo annuale per paziente fornito da questo studio, la stima europea di prevalenza della FA del 5.5% tra le persone con oltre 55 anni¹¹ e le statistiche demografiche⁵⁸, gli autori hanno calcolato il peso economico della FA a livello nazionale. Secondo tali stime il costo annuale della FA nei cinque paesi studiati ammonta complessivamente a €6.2 miliardi (€272 milioni in Grecia, €3286 milioni in Italia, €526 milioni in Polonia, €1545 milioni in Spagna e €554 milioni in Olanda). I *driver* principali di costo sono quelli di ricovero e intervento che rappresentano più del 70% del costo annuale totale nei cinque paesi. Secondo tali stime, il costo della FA in Italia nel 2008 ha avuto un'incidenza del 3% sulla spesa sanitaria pubblica complessiva, che nello stesso anno è stata di €109 miliardi⁵⁹.

Altri studi di *cost-of-illness* sulla FA sono stati condotti negli Stati Uniti⁶⁰⁻⁶² e in Europa^{7,63-65} ma è difficile compararne i risultati a causa delle differenze presenti tra i diversi sistemi sanitari. Tra gli studi europei il più completo con cui si possono confrontare le stime della Euro Heart Survey, è lo studio COCAF⁶³ che ha stimato, nel 2004 in Francia, in €3209 il costo medio annuale del paziente con FA. Tale valore è risultato decisamente allineato al costo annuale dei pazienti con FA in Italia⁵⁷. Al contrario, Stewart et al.⁷ hanno rilevato, nel Regno Unito, un costo annuale per paziente con FA sostanzialmente inferiore e pari complessivamente a €680. Questa differenza potrebbe essere dovuta alla metodologia di studio utilizzata; nello studio di Stewart et al.⁷ è stata, infatti, usata una metodologia *top-down*, che notoriamente può incorrere nel rischio di sottostimare i costi complessivi dal momento che nell'analisi non vengono imputati tutti i tipi di costi sostenuti. La FA associata a scompenso cardiaco, coronaropatia, uso di farmaci antiaritmici di classe III, ipertensione e malattie metaboliche è risultata significativamente associata a costi maggiori. Il costo della FA è stato valutato anche in Olanda e Polonia nell'ambito di studi di costo-efficacia che analizzavano la strategia di controllo del ritmo vs quella di controllo della frequenza in pazienti con FA persistente. Nello studio olandese il costo medio è stato più basso nei pazienti trattati con la strategia di controllo della frequenza rispetto a quelli assegnati al controllo del ritmo (€3445 vs €4100)⁶⁴. Tale dato è stato confermato anche nello studio polacco seppur con costi medi annuali più bassi: €1225 nel gruppo di controllo della frequenza e €2526 nel gruppo di controllo del ritmo⁶⁵. Queste stime sono, tuttavia, risultate superiori ai costi annuali calcolati per entrambi i paesi nella Euro Heart Survey (€2328 per l'Olanda e €1010 per la Polonia). Questo può essere dovuto al fatto che una parte sostanziale dei costi totali nei due gruppi di

trattamento era generato da un protocollo di studio che potrebbe non riflettere la gestione della FA nella pratica clinica. D'altra parte, poiché i dati del follow-up ad 1 anno disponibili nella Euro Heart Survey non hanno permesso la quantificazione di tutte le risorse rilevanti, esiste anche la possibilità che in tale studio i costi annuali per paziente siano stati sottostimati. Infatti, in tale *survey*, ad esempio, non sono stati raccolti dati relativi al numero annuale delle visite specialistiche effettuate da un medico diverso dal curante, all'assistenza domiciliare e alle visite per il monitoraggio della terapia anticoagulante orale. Inoltre, anche la quantità delle risorse utilizzate potrebbe non essere stata determinata correttamente in tutti i casi poiché i dati raccolti indicavano solo se un certo intervento fosse stato eseguito o meno ma non quante volte. Pertanto, un paziente potrebbe aver subito un intervento più volte durante l'anno di follow-up, ma gli sarebbe stato assegnato solo il costo della singola procedura. Comunque, è importante sottolineare che anche la Euro Heart Survey ha identificato il ricovero come principale *driver* di costo nella gestione della FA confermando quanto osservato in altri studi.

Nel Regno Unito i costi per l'assistenza dei pazienti con FA sono aumentati dallo 0.6-1.2% dell'intera spesa del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) del 1995, allo 0.9-2.4% del 2000⁷. I costi più rilevanti erano attribuibili, analogamente a quanto rilevato nello studio COCAF⁶³, alle ospedalizzazioni e ai farmaci che rappresentavano rispettivamente il 50% e il 20% del totale (Figura 1).

Un'analisi economica dallo studio FRACTAL ha rilevato che i costi sanitari annuali associati alla FA sono in media di US\$4700 per paziente/anno nei primi anni dopo la diagnosi, mentre successivamente variano sensibilmente a seconda del decorso clinico⁶¹. I pazienti con FA cronica conclamata già all'arruolamento avevano un consumo di risorse e costi inferiori rispetto a quelli con FA ricorrente. Tra questi ultimi la frequenza delle recidive era fortemente associata a un maggior consumo delle risorse perché ciascuna recidiva aumentava il costo annuale in media di US\$1600.

In un altro studio condotto negli Stati Uniti i pazienti con FA costavano circa 5 volte di più rispetto a quelli non affetti da tale patologia⁶². Il costo annuo diretto del paziente con FA era, infatti, di US\$15 553 e risultava superiore di US\$12 349 rispetto al paziente senza FA. Secondo un'analisi retrospettiva di tre database statunitensi a finanziamento governativo il costo annuale totale di trattamento della FA è stato stimato di US\$6.65 miliardi, di cui US\$2.93 miliardi (44%) per il ricovero, US\$1.95 miliardi (29%) per il costo incrementale ospedaliero della FA dovuto a diagnosi di comorbidità, US\$1.53 miliardi (23%) per il trat-

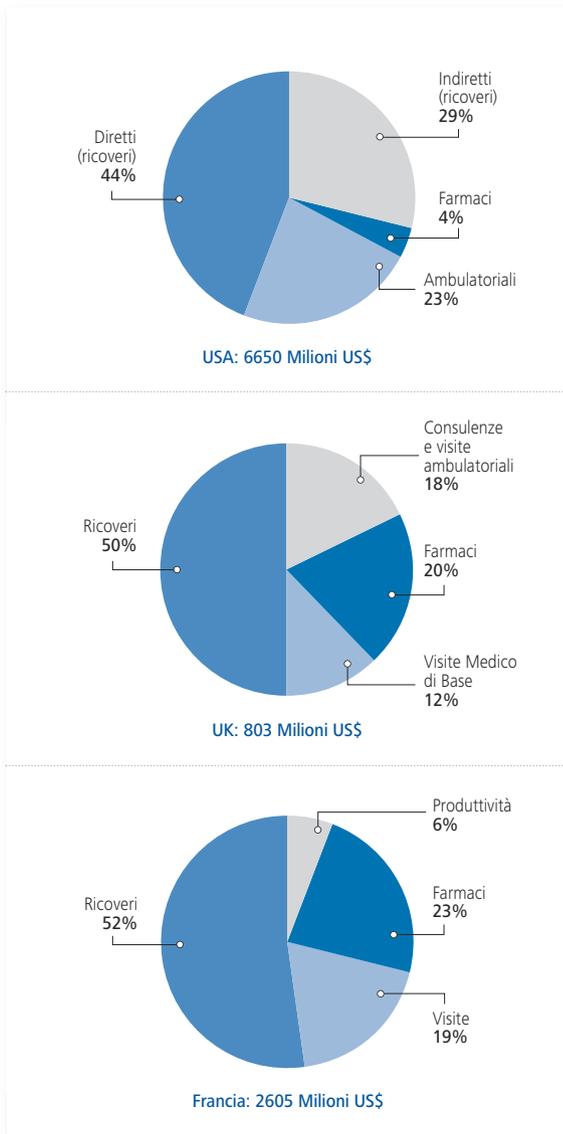


Figura 1. Costo di malattia della fibrillazione atriale (costi totali sulla popolazione). Modificata da Stewart et al.⁷, Le Heuzey et al.⁶³ e Coyne et al.⁶⁶.

tamento ambulatoriale della FA e US\$235 milioni (4%) per la terapia farmacologica⁶⁶. In tutte le analisi di regressione la FA ha contribuito significativamente all'aumento dei costi ospedalieri per cui è lecito attendersi che i trattamenti che riducono le recidive diminuiscano significativamente il costo totale di trattamento a lungo termine. Per fornire una dimensione dell'impatto dei costi della FA rispetto ad altre patologie cardiovascolari, si consideri che il totale dei costi diretti per queste ultime (incluso anche il costo delle cure infermieristiche e dell'assistenza domiciliare) è stimato annualmente negli Stati Uniti in \$242 miliardi di cui \$25 miliardi per lo scompenso cardiaco e \$35 miliardi per

l'ictus. Inoltre, in uno studio prospettico di coorte su pazienti Medicare ricoverati, la spesa totale ad 1 anno era 8.6-22.6 volte superiore negli uomini con FA e 9.8-11.2 nelle donne con FA rispetto ad analoghi gruppi di pazienti senza questa patologia⁵³.

Il costo di trattamento per pazienti con ictus associato a FA è significativamente maggiore rispetto a quelli con ictus non causato da FA. I costi diretti medi per paziente sono circa il 33% più elevati in caso di ictus associato a FA soprattutto a causa dei maggiori costi dovuti al ricovero iniziale e all'assistenza domiciliare⁶⁷. Allo stesso modo l'insorgenza della FA in pazienti sottoposti ad intervento di bypass coronarico ne aumentava il costo di gestione di US\$6356 rispetto a quelli senza FA⁶⁸.

TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Le strategie attualmente impiegate per la gestione della FA sono essenzialmente di due tipi: strategie mirate al controllo del ritmo (che agiscono sull'aritmia tentando il ripristino di un normale ritmo sinusale) e strategie volte al controllo della frequenza (ovvero, che non tentano di rimuovere l'aritmia sottostante ma sono volte solo al rallentamento della frequenza ventricolare). Entrambe le tipologie di intervento vengono normalmente associate a farmaci anticoagulanti per ridurre il rischio di ictus ischemico. I principali farmaci antiaritmici utilizzati per il controllo delle recidive aritmiche e divisi per classi farmacologiche di appartenenza sono riportati nella Tabella 2⁶⁹.

Le due strategie di trattamento sono state oggetto di confronto in diversi studi multicentrici, randomizzati, in cui sono stati arruolati oltre 6000 pazienti. I risultati dei principali studi vengono di seguito riportati.

Lo studio PIAF ha arruolato 225 pazienti con FA persistente dimostrando, ad 1 anno, un miglioramento della capacità di esercizio e un aumento delle ospedalizzazioni nel gruppo di pazienti sottoposti a controllo del ritmo^{70,71}.

Lo studio STAF ha arruolato 200 pazienti con FA per-

Tabella 2. Farmaci antiaritmici secondo la classificazione di Vaughan Williams⁶⁹.

Classe	Farmaci
Classe IA	Disopiramide, procainamide, chinidina
Classe IC	Flecainide, propafenone
Classe II	Betabloccanti
Classe III	Amiodarone, dronedarone, dofetilide, ibutilide, sotalolo
Classe IV	Calcioantagonisti

sistente dimostrando, a 20 mesi, una riduzione statisticamente non significativa della mortalità (2.5 vs 4.9%) e un aumento delle ospedalizzazioni nei pazienti sottoposti a controllo del ritmo⁷².

Nello studio RACE sono stati arruolati 522 pazienti con FA persistente recidivante e alto rischio tromboembolico. I risultati dello studio non dimostrano, ad un follow-up di 2.3 anni, un beneficio significativo sull'endpoint primario con una delle due strategie di trattamento⁷³.

Il principale studio di confronto è l'AFFIRM in cui sono stati arruolati 4060 pazienti con età >65 anni e FA parossistica o persistente. Anche in questo studio non è emersa la superiorità di una strategia di trattamento rispetto all'altra ad un follow-up medio di 3.5 anni per quanto riguarda la mortalità totale (26.7% e 25.9% nel gruppo controllo del ritmo o della frequenza, rispettivamente)³⁴. Tuttavia, ulteriori sottoanalisi di questo studio hanno evidenziato un eccesso di mortalità (1.5 volte; $p=0.0007$) per cause non cardiovascolari (essenzialmente polmonari) nel gruppo controllo del ritmo, possibilmente legata all'utilizzo dell'amiodarone³⁶ e, parallelamente, un significativo beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti in ritmo sinusale quando questo obiettivo veniva raggiunto senza l'utilizzo di farmaci antiaritmici⁷⁴. Infine, le sottoanalisi hanno anche dimostrato un aumento del numero di eventi ischemici cerebrali nei pazienti in controllo del ritmo legato ad una sospensione o ad un utilizzo non appropriato della terapia anticoagulante orale⁷⁵.

Lo studio HOT CAFÉ ha arruolato 205 pazienti con FA persistente e in terapia anticoagulante corretta evidenziando, ad un follow-up di 1.7 anni, una riduzione delle ospedalizzazioni nel gruppo controllo della frequenza ed una migliore capacità di esercizio in quello controllo del ritmo⁷⁶.

Infine, lo studio AF-CHF ha valutato le due strategie di trattamento in un'ampia popolazione (1376 pazienti) con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione $\leq 35\%$) e sintomi di insufficienza cardiaca. Ancora una volta, la sopravvivenza non sembra essere influenzata dalla strategia di trattamento, mentre nel gruppo di pazienti trattati con farmaci antiaritmici per il mantenimento del ritmo sinusale si osservava un aumento significativo delle ospedalizzazioni per FA e bradiaritmie⁷⁷.

Sebbene, ad oggi, non siano emerse differenze statisticamente significative tra le due strategie di trattamento, il controllo della frequenza media durante FA non può essere proposto indiscriminatamente nei pazienti con FA parossistica ricorrente o persistente. In primo luogo, le popolazioni arruolate negli studi sono

costituite prevalentemente da soggetti anziani e/o con comorbidità associate. Inoltre, solo in una parte dei pazienti sottoposti a controllo del ritmo con farmaci antiaritmici, questo obiettivo era realmente raggiunto (23-63%) a causa dell'inefficacia o scarsa tollerabilità dei presidi terapeutici utilizzati rendendo così difficile stabilire il reale impatto clinico del mantenimento del ritmo sinusale. A questo proposito, il mantenimento del ritmo sinusale senza utilizzo di farmaci antiaritmici sembra essere associato ad un miglioramento della sopravvivenza che, purtroppo, viene negativamente controbalanciato dall'eccesso di mortalità prodotto dall'utilizzo dei farmaci antiaritmici. Pertanto, la strategia di trattamento dovrebbe essere individualizzata e guidata da diversi fattori tra cui il *pattern* della FA, il numero di recidive aritmiche, la sintomaticità, le patologie cardiache o extra-cardiache associate, la risposta e la tollerabilità dei farmaci antiaritmici, l'età e la volontà del paziente. Secondo le attuali linee guida AHA/ACC, la strategia di controllo della frequenza sarebbe da preferire nei pazienti refrattari alla terapia farmacologica antiaritmica, che hanno presentato numerose recidive ai tentativi di cardioversione, o nei pazienti in cui, per motivi anagrafici o per la presenza di una cardiopatia sottostante, non sia possibile seguire la strategia di controllo del ritmo⁴. Inoltre, essa potrebbe essere preferita negli anziani con FA persistente, asintomatici o paucisintomatici e in quelli, sempre anziani, con FA ricorrente e insufficienza cardiaca da ridotta funzione ventricolare sinistra.

Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia raccomandano che il controllo della frequenza dovrebbe essere la strategia iniziale nei pazienti anziani e scarsamente sintomatici. Il controllo del ritmo è invece la strategia raccomandata nei pazienti con FA sintomatica nonostante i farmaci per il controllo della frequenza. Essa è inoltre indicata nei pazienti con scompenso cardiaco per migliorare i sintomi, e dovrebbe essere l'approccio iniziale nei pazienti giovani e sintomatici o che svolgono attività fisica e in pazienti con FA secondaria a cause rimovibili⁷⁸. I pazienti con FA parossistica sono sottoposti più spesso ad una strategia mirata al controllo del ritmo, mentre una strategia mirata al controllo della frequenza è più frequente nei pazienti con FA permanente.

Controllo del ritmo con farmaci antiaritmici - cardioversione

Cardioversione è il termine generalmente impiegato per indicare la riconduzione della FA al normale ritmo sinusale. Il ripristino del ritmo sinusale nei pazienti con FA può avvenire spontaneamente (forme parossistiche) o

mediante cardioversione farmacologica (somministrazione orale o endovenosa di farmaci ad azione antiaritmica) o elettrica (erogazione di una scarica di corrente continua sulla superficie toracica attraverso un defibrillatore esterno). La cardioversione elettrica è generalmente preferita alla farmacologica nella FA relativamente prolungata (oltre le 48h) mentre quella farmacologica è preferita per FA di insorgenza più recente⁴. I principali farmaci antiaritmici utilizzabili per la cardioversione farmacologica secondo le linee guida AIAC, e la loro indicazione a seconda della presenza o assenza di cardiopatia, sono riportati nella Tabella 3.

Se la FA ricorre e non vi è indicazione alla strategia di controllo della frequenza, è generalmente indicato, come primo approccio, l'utilizzo di farmaci per la prevenzione delle recidive aritmiche. I farmaci utilizzabili sono ad azione antiaritmica o non. Riguardo a quest'ultima categoria, rappresentata da inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, statine e acidi grassi omega-3, gli studi ad oggi eseguiti non hanno evidenziato una chiara utilità nella prevenzione delle recidive di FA e, pertanto, andrebbero somministrati esclusivamente in pazienti in cui è richiesto il loro utilizzo per patologie associate⁴.

L'efficacia dei diversi farmaci antiaritmici rispetto a nessun trattamento, placebo o digitale è stata dimostrata in diversi studi clinici^{79,80}. Tuttavia, sebbene essi siano in grado di aumentare la percentuale di persistenza del ritmo sinusale a distanza, recidive aritmiche si osservano in circa il 30-60% dei pazienti in 1 anno di trattamento. Inoltre, vanno considerati anche i potenziali effetti collaterali dei farmaci e il possibile incremento di mortalità riportato in particolari sottogruppi di pazienti^{81,82}.

In Italia, nella comune pratica clinica sono utilizzati prevalentemente farmaci di classe IC o di classe III.

Indicazioni ed efficacia dei diversi farmaci antiaritmici

Flecainide. La flecainide possiede un'efficacia superiore al placebo (31-61 vs 7-39%) e alla chinidina⁸³⁻⁸⁷.

Nello studio CAST, la flecainide ha indotto un aumento della mortalità improvvisa nei pazienti con pregresso infarto miocardico⁸⁸. Per questa ragione e per i noti effetti inotropi e dromotropi negativi, è controindicata nei pazienti con cardiopatia ischemica, con disfunzione ventricolare sinistra e con gravi turbe dell'eccitocoduzione. Costituisce, invece, un trattamento di prima scelta nei soggetti senza o con lieve cardiopatia nei

Tabella 3. Farmaci antiaritmici raccomandati per la cardioversione farmacologica della fibrillazione atriale (FA).

	Raccomandazione	Evidenza
FA <48h		
<i>Pazienti senza cardiopatia o con lieve cardiopatia</i>		
Propafenone	I	A
Flecainide	I	A
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIb	A
Chinidina	IIb	B
<i>Pazienti con cardiopatia</i>		
Amiodarone	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Chinidina	IIb	B
Propafenone	IIb	B
Flecainide	IIb	B
FA ≥48h o di durata non precisabile		
<i>Pazienti senza cardiopatia o con lieve cardiopatia</i>		
Propafenone	IIa	A
Flecainide	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Amiodarone	IIa	A
Chinidina	IIb	B
<i>Pazienti con cardiopatia</i>		
Amiodarone	IIa	A
Ibutilide	IIa	A
Chinidina	IIb	B
Propafenone	IIb	B
Flecainide	IIb	B

quali non appare responsabile di significativi effetti proaritmici⁸⁹. La frequenza di sospensione del trattamento per effetti indesiderati riportata è del 5-29% dei casi.

Propafenone. Il propafenone ha un'efficacia superiore al placebo e simile a quella della disopiramide e del sotalolo, essendo efficace ad 1 anno nel 30-50% dei pazienti⁹⁰⁻⁹⁴. Come la flecainide, della quale condivide la classe farmacologica, è controindicato nei pazienti con cardiopatia ischemica, con disfunzione ventricolare sinistra e con gravi turbe dell'eccitocoduzione. Il suo uso è di prima scelta nei soggetti non cardiopatici o con cardiopatia non significativa. La frequenza di sospensione del trattamento per effetti indesiderati è simile a quella della flecainide.

Sotalolo. Il sotalolo possiede una doppia azione, antiaritmica di classe III e betabloccante. La sua efficacia è maggiore rispetto al placebo, simile a quella della chinidina e del propafenone, ma non chiaramente superiore al betabloccante⁹⁵⁻⁹⁹. Il sotalolo ha indicazione nei pazienti con cardiopatia ischemica nei quali ha un'efficacia simile a quella dell'amiodarone¹⁰⁰, ma non è stato sufficientemente indagato nei pazienti con disfunzione sistolica. Questo farmaco presenta il vantaggio di rallentare la frequenza ventricolare in caso di recidiva di FA, ma prolunga l'intervallo QT, in particolare nei pazienti con disfunzione sistolica o grave cardiopatia, nei quali può indurre torsione di punta. La frequenza di sospensione del trattamento per effetti indesiderati riportata è del 5-12%.

Amiodarone. L'amiodarone sembra essere il farmaco antiaritmico più efficace. Si è rivelato infatti superiore, oltre che al placebo, alla chinidina, al propafenone e al sotalolo^{79,80,100-102}. La sua efficacia nel prevenire le recidive sintomatiche di FA ad 1 anno è stata del 70% sia nello studio CTAF¹⁰² che nello studio SAFE-T¹⁰⁰. La potenzialità di induzione di effetti collaterali extracardiaci (riportata nel 5-35% dei casi) è, tuttavia, un severo fattore limitante, specialmente nell'utilizzo in cronico e ad alti dosaggi, e può talora vanificare gli effetti favorevoli sul mantenimento del ritmo; per queste ragioni l'amiodarone viene considerato farmaco di seconda scelta in molte situazioni cliniche¹⁰³⁻¹⁰⁵. Non deprimendo la contrattilità miocardica e inducendo solo raramente effetti proaritmici rilevanti, viene reputato farmaco di prima scelta nei pazienti con disfunzione sistolica, con scompenso cardiaco o comunque con grave cardiopatia e in quelli con pregresso infarto miocardico.

Dronedarone. Il dronedarone è un derivato non iodato dell'amiodarone che, come il precursore, ha effetti su molteplici canali ionici e recettori¹⁰⁶. La dose giornaliera utilizzata nella prevenzione delle recidive di FA è di 800 mg ed è stata testata in due trial gemelli (EURIDIS e ADONIS) che hanno incluso complessivamente 1237 pazienti¹⁰⁷. In questi trial, il dronedarone ha ridotto, rispetto al placebo, il tempo alla prima ricorrenza di FA del 25% e la frequenza ventricolare media durante gli accessi aritmici. Quest'ultimo risultato è stato anche confermato in uno studio successivo appositamente condotto in pazienti con FA permanente¹⁰⁸. L'incidenza di effetti collaterali cardiaci o extracardiaci non è stata significativamente differente rispetto al placebo.

In un altro studio randomizzato e controllato (ATHENA), relativo ad un'ampia casistica di 4628 pa-

zienti con FA ed almeno un fattore di rischio tromboembolico, il dronedarone ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione significativa (del 24%) del tasso di ospedalizzazione e della mortalità cardiovascolare¹⁰⁹. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial di confronto diretto tra dronedarone e amiodarone (DIONYSOS). In questo trial, il dronedarone è apparso meno efficace dell'amiodarone nella prevenzione delle recidive aritmiche (efficacia del 36.5 vs 58% a 7 mesi di follow-up), mostrando, però, al tempo stesso, un miglior profilo di sicurezza e tollerabilità, con un'incidenza significativamente minore di eventi avversi, specialmente a livello tiroideo e neurologico, che hanno costretto alla sospensione del farmaco (5.2 vs 11%)¹¹⁰.

Infine, è da ricordare che nello studio ANDROMEDA, relativo a pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco severo da recente instabilizzazione clinica, il dronedarone è risultato associato ad un eccesso di mortalità rispetto al placebo¹¹¹. Per tale motivo il farmaco viene considerato controindicato nello scompenso cardiaco di recente insorgenza o peggioramento, con frazione di eiezione ventricolare sinistra <35% e classe funzionale NYHA III-IV. In base ad un'analisi *post-hoc* dello studio ATHENA sembra, comunque, che l'impiego del dronedarone non sia pericoloso in pazienti con scompenso cardiaco stabile, frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% e classe funzionale NYHA II-III¹¹².

Controllo della frequenza ventricolare

Il controllo della frequenza ventricolare durante FA può essere ottenuto mediante farmaci che deprimono la capacità di conduzione del nodo AV o attraverso un'ablazione transcateretere della giunzione AV seguita da impianto di un pacemaker (*Ablate & Pace*). Il razionale di questi trattamenti consiste nella riduzione dei sintomi derivanti dalla elevata ed irregolare frequenza cardiaca durante FA. Il trattamento farmacologico di controllo della frequenza cardiaca può essere utilizzato transitoriamente nelle forme di FA parossistica/persistente (nell'attesa del ripristino spontaneo del ritmo sinusale o della cardioversione farmacologica o elettrica), o stabilmente nella forma permanente quando si è deciso di perseguire tale strategia di trattamento (vedi paragrafi precedenti).

Sebbene la frequenza cardiaca ottimale da raggiungere durante trattamento farmacologico non sia del tutto nota, un efficace controllo della risposta ventricolare può essere ottenuto nel 64-80% dei pazienti^{40,113}. Tuttavia, i trial clinici dimostrano che il beneficio clinico in termini di miglioramento della qualità di vita e tolleranza all'esercizio fisico rimane ancora controverso^{40,114,115}. I farmaci uti-

lizzabili per il controllo della frequenza ventricolare, da soli o in associazione, sono la digitale, i calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil e diltiazem), i betabloccanti, l'amiodarone e il dronedarone. In particolare, la digitale agisce esclusivamente in condizioni di riposo e dovrebbe pertanto essere sempre associata ad un altro trattamento farmacologico (calcioantagonisti o betabloccanti); per il suo effetto migliorativo sulla contrattilità miocardica, essa è principalmente indicata nei pazienti con insufficienza cardiaca. Rispetto alla digitale, i calcioantagonisti ed i betabloccanti agiscono anche durante esercizio fisico risultando, pertanto, i farmaci di prima scelta per il controllo della frequenza ventricolare nella maggior parte delle condizioni cliniche. L'amiodarone è un farmaco di seconda scelta a causa degli importati effetti collaterali; esso dovrebbe essere utilizzato solo in particolari situazioni, quando in aggiunta al rallentamento della frequenza cardiaca sia richiesta anche un'azione antiaritmica. Infine, il dronedarone ha dimostrato di rallentare efficacemente la frequenza ventricolare sia a riposo che da sforzo come dimostrato in un recente trial clinico multicentrico¹⁰⁸.

L'*Ablate & Pace* è indicato quando la terapia farmacologica risulta inefficace, non tollerata o controindicata. L'ablazione della giunzione AV è superiore alla sola modulazione della conduzione (modificazione delle capacità conduttive del nodo AV senza induzione di blocco completo della conduzione) come dimostrato in studi clinici randomizzati¹¹⁶. L'efficacia acuta dell'ablazione transcaterere della giunzione AV è superiore al 95%, con un rischio di recidiva dello 0-7% e un rischio di complicanze periprocedurali minore del 2% (mortalità 0.1%)¹¹⁷. Questo tipo di trattamento si associa ad un miglioramento della qualità di vita e della tolleranza all'esercizio come dimostrato in studi clinici controllati^{113,118} anche se una quota significativa del beneficio deriva da un effetto placebo¹¹⁹. Nel lungo termine la strategia di *Ablate & Pace* favorisce la progressione verso la forma permanente di FA^{120,121} senza apparentemente aumentare il rischio tromboembolico purché la terapia anticoagulante orale sia proseguita¹²². Un altro ovvio svantaggio di questa modalità di trattamento è la dipendenza irreversibile dei pazienti dalla stimolazione elettrica artificiale. Tuttavia, i risultati degli studi randomizzati e controllati non mostrano un aumento della mortalità. Una metanalisi di 16 studi ha dimostrato una mortalità totale ad 1 anno del 6.3% ed improvvisa del 2%, in linea con quelle riportate in ampi studi clinici su popolazioni simili non trattate con *Ablate & Pace*¹²³. Il 7-14% dei pazienti sottoposti a questo trattamento non rispondono efficacemente probabilmente a causa della persistenza della FA, dell'inap-

propriata programmazione del pacemaker o all'effetto emodinamicamente sfavorevole della stimolazione ventricolare destra^{123,124}. In quest'ultimo caso, così come nei pazienti con già dimostrata disfunzione ventricolare sinistra sintomatica, il tipo di stimolazione ottimale dovrebbe essere quella biventricolare al fine di prevenire la desincronizzazione indotta dalla sola stimolazione ventricolare destra. L'efficacia dell'ablazione della giunzione AV associata alla terapia resincronizzante mediante pacing biventricolare è stata valutata in studi clinici randomizzati di confronto che hanno dimostrato un significativo miglioramento della funzione contrattile del ventricolo sinistro e della capacità di esercizio^{119,125,126}. A causa del disegno degli studi e la brevità del follow-up non ci sono, invece, dati disponibili per quanto concerne la sopravvivenza, il rischio di eventi tromboembolici, i ricoveri ed i costi della terapia.

Ablazione chirurgica della fibrillazione atriale

L'ablazione chirurgica è stata la prima metodica di trattamento non farmacologico della FA. Essa consisteva, secondo la tecnica inizialmente proposta da Cox, nella creazione di barriere elettriche biatriali attraverso una serie di incisioni e suture che avevano come fine quello di compartimentalizzare gli atri riducendo la possibilità di automantenimento della FA. Gli schemi ablativi si sono successivamente evoluti sulla base delle sempre maggiori acquisizioni in campo fisiopatologico. Parallelamente, sia l'approccio chirurgico (minitoracotomia, toracosopia) che la modalità di esecuzione delle lesioni (mediante radiofrequenza, crioenergia, laser, ultrasuoni, microonde) si sono modificati grazie allo sviluppo ed implementazione di nuove tecnologie. Attualmente la tecnica chirurgica prevede l'isolamento elettrico delle vene polmonari (VP) in associazione o meno a lesioni lineari che congiungano tra loro aree elettricamente inerti. Ad oggi l'ablazione chirurgica viene eseguita quasi esclusivamente in soggetti sottoposti ad intervento cardiocirurgico per sostituzione valvolare o rivascolarizzazione miocardica con percentuali di successo a distanza, riportate in studi non randomizzati e retrospettivi, vicine al 90%¹²⁷⁻¹³² senza incremento del rischio operatorio¹³³. Risultati simili sembrano essere ottenuti quando la procedura viene eseguita esclusivamente per il trattamento della FA¹³⁴. Questi risultati non sono tuttavia confrontabili con quelli ottenuti mediante ablazione transcaterere per mancanza di studi di comparazione diretta, per le diverse popolazioni trattate e le spesso inadeguate modalità di valutazione delle recidive nel follow-up. Un altro limite della tecnica chirurgica rispetto a quella transcaterere è costituito dalla

maggiore invasività. Infine, anche l'effetto dell'ablazione chirurgica sul rischio tromboembolico non è del tutto noto; sono infatti riportate basse prevalenze di incidenti ischemici cerebrali nel follow-up^{135,136}, ma tale dato è sicuramente influenzato dalla concomitante esclusione chirurgica dell'auricola sinistra durante l'intervento. Per tali motivi, le attuali linee guida AIAC considerano indicato tale approccio nei soggetti sottoposti a concomitante intervento cardiocirurgico (classe IIa, livello di evidenza A) o in cui l'ablazione transcateretere non può essere eseguita (classe IIb, livello di evidenza B)⁴.

TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: L'ABLAZIONE TRANSCATERETERE

L'ablazione transcateretere è una tecnica invasiva utilizzata da diversi anni per il trattamento delle tachicardie sopraventricolari e ventricolari. Tale metodica è stata applicata anche alla FA e negli ultimi 10 anni è evoluta rapidamente passando da una procedura di tipo sperimentale a una routinariamente eseguita nelle principali strutture ospedaliere.

Basi elettrofisiologiche dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

L'insorgenza della FA è dovuta a molteplici meccanismi. È, infatti, ampiamente riconosciuto che il suo sviluppo richiede la presenza sia di *trigger* che di un substrato anatomico favorevole in grado rispettivamente di innescare e perpetuare l'aritmia. I foci in grado di innescare la FA sono prevalentemente localizzati all'interno delle VP¹³⁷ e meno frequentemente originano da altre strutture anatomiche quali: la vena cava superiore, la vena di Marshall, il seno coronarico e la parete posteriore dell'atrio sinistro¹³⁸. Il tessuto atriale circostante alle VP, definito come "antro" venoso, costituisce il substrato capace di perpetuare i circuiti di rientro per la peculiare disposizione delle fibre miocardiche e/o in quanto fa parte della massa critica necessaria per sostenere l'aritmia. Esso include parte della parete posteriore dell'atrio sinistro, il tetto, il setto interatriale e il cercine tra le VP e l'auricola sinistra^{138,139}. Il sistema nervoso autonomo, inoltre, può contribuire come "fattore modulante" all'innescamento della FA facilitando la formazione dei "firing" capaci di innescare la FA. I plessi gangliari sono anch'essi largamente contenuti all'interno dell'antro venoso¹⁴⁰. L'ablazione ha l'obiettivo di prevenire l'insorgenza della FA eliminando i *trigger* responsabili del suo innescamento o alterando il substrato aritmogeno in grado di perpetuarla e, pertanto, ha come *target* principale l'area a livello della giunzione tra l'atrio sinistro e le VP.

Tecniche utilizzate per l'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

Ablazione lineare in atrio destro e sinistro

Partendo dal successo dell'approccio chirurgico con la procedura di Maze, alcuni elettrofisiologi all'inizio degli anni '90 hanno cercato di riprodurre tale procedura eseguendo le lesioni lineari, necessarie a compartimentalizzare gli atri, con l'ablazione transcateretere utilizzando l'energia a radiofrequenza. Le lesioni venivano eseguite sia in atrio destro che in atrio sinistro ma, in queste prime esperienze, l'efficacia di tale procedura fu modesta e gravata da un elevato numero di complicanze. Essa, inoltre, richiedeva lunghi tempi procedurali e di fluoroscopia. Il tentativo di eseguire le lesioni lineari solo in atrio destro, per ridurre la durata delle procedure e le complicanze, si rivelò ancora più insoddisfacente per l'ulteriore riduzione dell'efficacia di tale approccio rendendo maggiormente chiaro il ruolo fondamentale dell'atrio sinistro nella genesi della FA¹⁴¹⁻¹⁴⁵. Lo scarso successo dell'ablazione transcateretere mediante lesioni lineari rispetto a quello chirurgico era dovuto alla difficoltà di eseguire con erogazioni punto-punto delle lesioni lineari estese e allo stesso tempo continue e transmurali. Attualmente alcuni autori hanno proposto di eseguire lesioni lineari a livello dell'istmo mitralico o del tetto dell'atrio sinistro come *step* aggiuntivo all'isolamento delle VP¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. Tale approccio risulta tuttavia controverso per la possibilità di complicanze ad esso associate e il rischio di creare un substrato proaritmico in grado di favorire flutter atriali iatrogeni¹⁵⁰.

Approcci ablativi mirati alle vene polmonari

L'identificazione di *trigger* che innescano la FA e la loro localizzazione, nella maggior parte dei casi, all'interno delle VP è stata una pietra miliare nel trattamento di tale aritmia. Haissaguerre et al.¹³⁷ dimostrarono la possibilità di prevenire le recidive di FA eseguendo l'ablazione dei *trigger* che la innescavano nella loro sede di origine. Tuttavia, l'ablazione diretta dei foci innescanti la FA all'interno delle VP risultò limitata dalla difficoltà ad identificarli, dal fatto che questi ultimi potevano essere multipli ed originare frequentemente da vene diverse^{151,152}, ed, infine, dall'elevata percentuale di stenosi severe delle stesse (circa il 43%)¹⁵³. Gli stessi autori, pertanto, alcuni anni dopo proposero l'isolamento elettrico della VP a livello della giunzione con l'atrio sinistro avendo come *target* inizialmente la VP sede dei foci in grado di innescare la FA e poi tutte le VP indipendentemente dalla dimostrazione della presenza di foci al loro interno¹⁵². In tal modo fu ridotto sia il rischio di stenosi delle VP che di nuove reci-

dive di FA prevenendo la possibilità da parte di altri foci, ad origine da vene diverse e non identificati in corso di ablazione, di innescare l'aritmia. Tale approccio, definito come *isolamento segmentale delle VP*, tipicamente richiedeva il rilascio di energia a radiofrequenza lungo il 30-80% della circonferenza dell'ostio venoso¹⁵². L'endpoint della procedura era la documentazione dell'isolamento elettrico delle VP e si otteneva attraverso una serie di lesioni segmentali nei siti di più precoce conduzione atrio-venosa. L'obiettivo era la comparsa del blocco della conduzione atrio-venosa a livello dell'ostio delle VP, documentato dalla scomparsa dei potenziali venosi sul catetere mappante circolare e/o dall'impossibilità di cattura atriale stimolando le fibre miocardiche all'interno delle VP^{152,154}. Il rischio di stenosi delle VP comunque presente e l'importanza dell'antra venoso nella genesi della FA hanno comportato lo spostamento ancora più prossimale del *target* dell'ablazione^{155,156}. L'ablazione della FA mediante *isolamento antrale delle VP* rappresenta allo stato attuale l'approccio più frequentemente utilizzato. Tale approccio, oltre ad isolare le VP, coinvolge anche parte della parete posteriore, il tetto, il setto interatriale e il cerchione tra le VP e l'auricola sinistra consentendo di includere nell'area di lesione possibili ulteriori foci extrapolmonari e di alterare il substrato aritmogeno; è stato anche ipotizzato che l'ablazione a livello dell'antra delle VP coinvolga i plessi gangliari localizzati in tale area^{138,140}.

Approcci ablativi non mirati alle vene polmonari

Foci esterni alle VP in grado di innescare la FA, anche se meno frequenti, sono stati riscontrati con percentuali fino ad un terzo di pazienti ed in casi selezionati la loro ablazione ha consentito di prevenire ulteriori recidive di FA^{137,151,157,158}. Essi sono stati localizzati a livello della parte posteriore dell'atrio sinistro, della vena cava superiore, della cresta terminale, della fossa ovale, del seno coronarico, lungo il legamento di Marshall e in prossimità degli anelli atrioventricolari. Manovre provocative come la somministrazione di isoproterenolo, a dosi incrementali fino a 20 µg/min, possono facilitarne l'identificazione. Va comunque sottolineato che l'ablazione antrale delle VP include nella linea di lesione alcune delle aree in cui essi sono localizzati.

Alcuni autori hanno identificato aree con elettrogrammi atriali complessi, frazionati e di basso voltaggio (CFAE) come aree importanti per il mantenimento della FA e hanno descritto che l'ablazione in tali aree, eliminando i CFAE, poteva prevenire ulteriori recidive di FA; tali aree sono state localizzate nella maggior parte dei casi intorno alle VP (60%) o a livello del tetto e del setto

interatriale adiacente alle stesse (87%)¹⁵⁹. Il significato di tali potenziali è comunque controverso¹⁶⁰⁻¹⁶³. Inoltre, l'efficacia di tale approccio ha dato risultati controversi e, in recenti lavori, appare limitata in assenza di isolamento delle VP¹⁶⁴⁻¹⁷¹.

Nei pazienti con FA persistente di lunga durata è stato proposto un approccio ablativo composto di *step* multipli secondo cui si esegue in successione l'isolamento delle VP, della vena cava superiore, dei CFAE e le lesioni lineari a livello dell'istmo mitralico, del tetto dell'atrio sinistro e dell'istmo cavo-tricuspidale. L'endpoint di tale approccio è l'interruzione della FA¹⁴⁹.

Infine, alcuni autori hanno suggerito che l'ablazione dei gangli plessiformi, localizzati principalmente nel grasso epicardico in prossimità degli antri delle VP, possa aumentare l'efficacia della procedura di ablazione della FA^{172,173}.

Attuali punti cardine dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

Come definito dai due documenti di consenso internazionale, Venice Chart¹³⁸ e HRS/EHRA/ECAS Consensus Statement¹⁴⁰ e dalle recenti linee guida AIAC⁴, nell'ablazione transcateretere della FA vanno tenuti presenti i seguenti punti cardine:

- le strategie ablative che si indirizzano alle VP e/o ai loro antri costituiscono il requisito base ed imprescindibile per la maggior parte delle procedure di ablazione della FA;
- un'accurata identificazione degli osti delle VP è indispensabile per evitare l'ablazione all'interno delle stesse e ridurre il rischio di stenosi. A tal fine è fortemente consigliato l'utilizzo delle più recenti tecnologie di imaging [ecografia intracardiaca (ICE), mappaggio elettroanatomico con integrazione delle immagini] che consentono una precisa visualizzazione della posizione dell'elettrodo ablatore e un'accurata definizione dell'anatomia delle VP, che frequentemente può presentare importanti variazioni individuali;
- quando il *target* è rappresentato dalle VP, l'obiettivo è l'isolamento completo. A tal fine è importante inserire in atrio sinistro per via transtettale anche un catetere mappante circolare multipolare per la verifica in tempo reale del blocco bidirezionale della conduzione atrio-venosa;
- quando, durante una procedura di ablazione, si identifica un *trigger* focale al di fuori delle VP, questo dovrebbe essere eliminato;
- quando si eseguono linee di lesione addizionali, la completezza di tali linee dovrebbe essere dimostrata

con metodi di mappaggio o pacing. È fondamentale la dimostrazione del blocco bidirezionale della conduzione per tutta la lunghezza della linea di ablazione, in quanto la quasi totalità delle tachicardie da macrorientro post-ablazione può sfruttare, per il mantenimento del circuito di rientro, un *gap* di conduzione lungo la linea di ablazione. Si tenga presente come, al di fuori dell'istmo cavo-tricuspidale, l'ottenimento del blocco completo di conduzione lungo una lesione lineare possa non essere facile;

- l'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidale è raccomandata solo in pazienti con storia di flutter atriale tipico comune o in cui è inducibile un flutter atriale istmo-dipendente;
- qualora si trattino pazienti con FA persistente di lunga durata (>12 mesi), il solo isolamento dell'ostio delle VP può non essere sufficiente.

Tecnologie utilizzate per l'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

Cateteri ablatori e sorgenti di energia

L'obiettivo di una procedura di ablazione della FA è la creazione di lesioni miocardiche contigue e transmurali. L'energia prevalentemente utilizzata è la radiofrequenza la quale, attraverso il riscaldamento della punta del catetere, determina un danno termico del tessuto miocardico con cui è a contatto cui consegue una necrosi coagulativa e la sostituzione dei miociti con tessuto cicatriziale privo di capacità conduttiva degli impulsi elettrici. Elementi essenziali nel determinare l'ampiezza e la transmuralità della lesione ablativa sono: la dimensione della punta del catetere ablatore, la temperatura di contatto all'interfaccia catetere-endocardio, la potenza erogata, e la forza con cui la punta del catetere è a contatto con l'endocardio. Tali elementi sono importanti per creare una lesione efficace e limitare le complicanze conseguenti ad erogazioni di energia eccessive o incongrue. Queste ultime possono portare alla formazione di coaguli a livello della lesione ablativa o della punta del catetere generando complicanze tromboemboliche, oppure determinare un danno eccessivo al tessuto miocardico con la perforazione dello stesso e la comparsa di un tamponamento cardiaco o danneggiare le strutture circostanti come le VP, l'esofago o il nervo frenico.

I cateteri utilizzati sono fondamentalmente cateteri irrigati con punta di 3.5-5 mm o cateteri convenzionali con punta di 8 mm, i quali sono risultati più efficaci di quelli con punta 4 mm nel produrre lesioni ampie e transmurali¹⁷⁴. Per quanto riguarda i cateteri convenzionali con punta di 8 mm, la temperatura *target* utilizzata è di 60°

e la potenza erogata varia tra 40 e 100 W^{138,140}; tuttavia, essi hanno un rischio di formazione di coaguli a livello della loro punta o dell'interfaccia catetere-tessuto e di eccessivo danno tissutale. Tali rischi possono essere ridotti limitando la potenza o monitorando, con l'ICE, la formazione di microbolle, indicative di un riscaldamento eccessivo a livello della superficie di contatto del catetere^{175,176}. L'uso di cateteri irrigati con flusso a circuito aperto ha consentito di produrre lesioni significativamente più profonde e soprattutto di ridurre il rischio di formazione di trombi intracavitari^{177,178}. Tali cateteri sono oggi quelli prevalentemente utilizzati per l'ablazione della FA mantenendo generalmente un limite di temperatura tra 43-48° e una potenza tra 25 e 40 W. Recentemente sono stati introdotti anche cateteri ablatori irrigati dotati di sensori in grado di misurare la forza di contatto della punta del catetere con l'endocardio. Tale forza è un fattore determinante per la dimensione della lesione ablativa e, secondo dati sperimentali, cateteri con sensori in grado di misurarla permetterebbero di selezionare la potenza e la durata delle erogazioni più adeguate per massimizzare la transmuralità della lesione riducendo il rischio di coaguli o di danni impropri^{179,180}. Infine, sono stati recentemente pubblicati studi preliminari sull'utilizzo di cateteri ablatori ad elettrodi multipli in grado sia di mappare che di erogare energia a radiofrequenza. Tali cateteri possono avere una conformazione circolare o lineare ed essere in grado di erogare energia unipolare/bipolare in modo fasico con basse potenze^{181,182}. Sono stati inoltre presentati dati preliminari relativamente anche a cateteri ablatori a *basket* in grado di eseguire un mappaggio circonfrenziale ad alta densità ed erogare energia a radiofrequenza lungo la loro massima circonferenza¹⁸³. Cateteri che utilizzano energie alternative, come l'energia criotermica e l'energia laser, sono ancora in fase di valutazione. La crioterapia può essere erogata con cateteri con punta convenzionale, con cateteri circolari o con cateteri a pallone^{184,185}. L'energia laser viene, invece, rilasciata solo da cateteri a pallone sotto guida endoscopica¹⁸⁶.

Cateteri con elettrodi multipli per mappaggio circonfrenziale

Considerata l'importanza della disconnessione elettrica delle VP, sono stati sviluppati dei cateteri mappanti circolari con poli multipli (10-20 poli) in grado di registrare la conduzione atrio-venosa e documentare la comparsa di un blocco di entrata e/o di uscita della conduzione elettrica a livello della giunzione atrio-venosa¹⁸⁷. Tali cateteri hanno la punta "deflettibile" che termina con un anello di diametro fisso o variabile. Essi vengono po-

sizionati a livello dell'ostio delle VP o lungo l'antra venoso per documentare la scomparsa dei potenziali venosi su tutta la superficie con cui sono a contatto^{139,187}. Con tali finalità sono stati anche sviluppati cateteri multipolari a *basket* in grado di eseguire un mappaggio a più alta densità.

Tecnologie di imaging e sistemi di mappaggio elettroanatomico

La fluoroscopia rappresenta la tecnica di imaging tradizionalmente usata nei laboratori di elettrofisiologia per il movimento dei cateteri all'interno del sistema cardiocircolatorio. Essa, tuttavia, non è capace di identificare strutture anatomiche chiave come la fossa ovale, le VP, l'auricola sinistra o gli anelli valvolari la cui accurata visualizzazione è rilevante durante le procedure di ablazione della FA¹⁴⁰.

La venografia delle VP viene eseguita in diversi centri durante le procedure di ablazione della FA al fine di determinare le dimensioni delle VP e di localizzarne l'ostio. Essa viene eseguita principalmente con due approcci: l'iniezione di contrasto nell'arteria polmonare e la visualizzazione delle VP durante la fase venosa dell'arteriografia oppure l'iniezione selettiva di contrasto all'interno di ciascuna VP.

Un'altra tecnica di imaging, utilizzata dal 50% degli esperti che hanno partecipato alla stesura del documento di consenso della HRS/EHRA/ECAS sull'ablazione della FA¹⁴⁰, è l'ICE. Essa consente di visualizzare in modo diretto e in tempo reale strutture chiave come quelle precedentemente menzionate posizionando la sonda ecografica all'interno dell'atrio destro. In particolare, essa consente di:

- visualizzare la fossa ovale e guidare la puntura transsettale, rivelandosi particolarmente utile in presenza di varianti anatomiche o situazioni cliniche specifiche come: aneurismi del setto interatriale, setti ipertrofici, pregressi interventi di chiusura chirurgica o percutanea di difetti del setto interatriale, pregressi interventi di chirurgia cardiaca che possono aver determinato distorsioni dell'anatomia cardiaca o ispessimenti del setto interatriale;
- visualizzare le VP, il loro ostio e le loro varianti anatomiche¹³⁹. A tale scopo l'ICE si è rivelata più accurata della venografia e dell'ecografia transesofagea e vicina alla tomografia computerizzata (TC)/risonanza magnetica nucleare (RMN) nel definire le varianti anatomiche e le dimensioni delle VP con il vantaggio di fornire immagini in tempo reale^{188,189};
- visualizzare la posizione dei cateteri mappanti circo-

lari e ablatori, permettendo di monitorarne la posizione corretta e il contatto con l'endocardio in tempo reale durante tutta la procedura^{139,140};

- riconoscere precocemente complicanze come la formazione di trombi^{139,175,190}.

Infine, da diversi anni sono utilizzati sistemi di mappaggio elettroanatomico per eseguire lesioni circonfenziali intorno alle VP¹⁹¹. Tali sistemi permettono la manipolazione dei cateteri con un ridotto utilizzo della fluoroscopia, la creazione di mappe di voltaggio e di attivazione e la possibilità di marcare i punti di ablazione in modo da facilitare la creazione di lesioni continue intorno a strutture anatomiche come gli antri venosi¹⁴⁰. Tali sistemi tuttavia, data l'elevata variabilità delle VP¹⁹²⁻¹⁹⁵, non permettevano una ricostruzione precisa dell'anatomia venosa e negli ultimi anni sono stati implementati con l'integrazione di tecnologie di imaging come la TC, la RMN o l'ICE. La conoscenza della reale anatomia venosa del paziente è, infatti, essenziale per evitare di eseguire ablazioni improprie, all'interno delle VP o di loro diramazioni, determinando la comparsa di stenosi delle stesse^{140,196,197}. Tali sistemi hanno la possibilità di preacquisire immagini tridimensionali TC o RMN dell'atrio sinistro e delle VP le quali, una volta registrate con le mappe anatomiche acquisite in tempo reale, possono consentire la navigazione dei cateteri ablatori all'interno di camere cardiache ricostruite dettagliatamente in modo tridimensionale migliorando l'efficacia della procedura ablativa¹⁹⁸⁻²⁰². Va comunque sottolineato che l'accuratezza di tale registrazione è un requisito essenziale affinché la posizione del catetere ablatore nell'immagine tridimensionale coincida con quella reale nel cuore del paziente²⁰³. A tal fine va tenuto conto di potenziali sorgenti di errore, quali la fase del respiro in cui vengono acquisite la TC/RMN e la mappa elettroanatomica o la variazione del volume delle camere cardiache, che possono influenzare l'accuratezza della registrazione^{204,205}. Alcuni autori hanno utilizzato l'ICE per ricostruire una mappa tridimensionale dell'atrio sinistro²⁰⁶ e migliorare la qualità delle registrazioni delle immagini TC/RMN preacquisite e allo stesso tempo per avere un *feedback* in tempo reale dell'effettiva posizione dei cateteri²⁰⁷⁻²⁰⁹.

IMPATTO CLINICO DELL'ABLAZIONE TRANSCATERETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: EFFICACIA E SICUREZZA

Efficacia a breve termine

La letteratura a supporto dell'efficacia dell'ablazione transcateretere della FA è sempre più ampia e significativa come dimostrato dal gran numero di studi pubblicati a

livello internazionale²¹⁰⁻²²⁸. Essa può essere derivata da casistiche, studi clinici randomizzati e da *survey*. Nella sua valutazione, va tuttavia tenuto presente che i dati della letteratura sono talvolta difficilmente confrontabili a causa della diversa definizione di successo utilizzata e della diversa modalità di valutazione dell'efficacia nel follow-up che varia dall'assenza di sintomi alla ricerca di recidive aritmiche, anche asintomatiche, con monitoraggi transtelefonici intensivi.

Risultati di metanalisi, revisioni sistematiche e studi clinici randomizzati

Negli ultimi anni sono state pubblicate diverse rassegne e metanalisi sull'argomento. La prima revisione sistematica è stata pubblicata nel 2006 da Fisher et al.²¹⁰ ed è relativa a studi svolti fino al 2005 con un follow-up minimo di 6 mesi. In tale rassegna i risultati sono stati analizzati considerando separatamente i pazienti che, secondo i criteri utilizzati nei singoli studi, non avevano più recidive di FA e quelli in cui il successo veniva inteso come miglioramento clinico (riduzione degli episodi aritmici o assenza di recidive aritmiche in terapia con farmaci antiaritmici inefficaci prima dell'ablazione). Nel primo caso il successo della procedura era del 65% e saliva al 75% considerando il secondo criterio menzionato. Il 25% dei pazienti richiedeva più di una procedura ablativa per raggiungere il *target* di efficacia. Tra le tecniche ablative considerate, l'isolamento antrale delle VP risultava la tecnica ablativa più efficace testata su un'ampia popolazione di pazienti (circa 11 000) con percentuali rispettivamente del 67% e 76% a seconda della definizione di successo utilizzata.

Nel 2008 Rodgers et al.²¹¹ hanno pubblicato i risultati di una metanalisi degli studi clinici e una valutazione economica condotta per l'autorevole organismo del SSN britannico NICE. In tale metanalisi nell'ambito degli studi clinici controllati sono stati identificati 8 trial e le percentuali di successo della procedura ablativa, intesa come assenza di recidive di FA ad un follow-up di 12 mesi, variavano dal 74% all'87.5%²¹²⁻²¹⁹. Tali percentuali erano decisamente superiori a quelle dei bracci di controllo in cui i pazienti seguivano la terapia antiaritmica con percentuali di mantenimento del ritmo sinusale ad 1 anno variabili dal 9% al 61%. In tale studio, ad un'analisi "*intention-to-treat*", l'ablazione transcateretere con radiofrequenza risulterebbe più efficace del 36-76% rispetto alla terapia antiaritmica, mentre l'analisi "*by actual treatment*" sembra suggerire un miglioramento dei pazienti sottoposti ad ablazione di 2-3 volte. Il NICE sottolinea che queste stime risultano dominate dai risultati dello studio

APAF²¹⁷, condotto in un centro ad alto volume, ipotizzando che i dati globali possano sovrastimare i livelli di successo che potrebbero essere ottenuti da centri clinici con minore esperienza. Per quanto riguarda, invece, gli studi su casistiche riportati nel documento del NICE, sono state incluse le evidenze cliniche di efficacia derivanti da svariate migliaia di pazienti seguiti fino a 2-3 anni dopo la procedura ablativa. Negli studi considerati, le percentuali di successo dell'ablazione della FA variavano dal 28% all'85%, con una media pesata del 76%²¹¹. Tali oscillazioni riflettono le differenze riscontrabili in queste casistiche che riguardano pazienti, tecniche, *expertise* clinico, metodi di misurazione e definizione degli outcome nell'ambito dei diversi centri ospedalieri. Nella maggior parte di questi studi (7 su 11) non è stato necessario ripetere l'intervento di ablazione transcateretere ad un follow-up di 12 mesi. Tuttavia, in tale metanalisi, i dati relativi a follow-up oltre 1 anno sono scarsi e le casistiche con follow-up medio fino a 30 mesi indicano percentuali di successo variabili dal 61% all'81% (66% negli studi con il più lungo follow-up medio registrato). In generale, l'ablazione sembra essere più efficace nei pazienti affetti da FA parossistica (75-87.5%) rispetto a quelli con forme persistenti (58-81%). Quando si valutano le evidenze cliniche derivanti da tutte queste casistiche occorre, tuttavia, considerare che alcuni centri hanno pubblicato casistiche che coprono periodi di tempo sovrapponibili, e pertanto è probabile che ci sia un certo grado di sovrapposizione dei pazienti che possono essere stati inclusi in più di una serie.

Nel 2009 Calkins et al.²²⁰ hanno comparato i risultati di due distinte revisioni sistematiche riguardanti rispettivamente l'ablazione transcateretere a radiofrequenza ed i farmaci antiaritmici includendo studi pubblicati su Medline ed Embase dal 1990 al 2007. Per l'ablazione transcateretere sono state incluse pubblicazioni con qualsiasi disegno di studio mentre la revisione sui farmaci ha compreso pubblicazioni riguardanti solo studi prospettici su: amiodarone, sotalolo, dofetilide, flecainide e propafenone. Complessivamente sono stati considerati 63 studi riguardo alle procedure ablativie e 34 studi sui farmaci. I pazienti arruolati in studi sull'ablazione sono risultati più giovani (età media 55 vs 62 anni), con maggiore durata di malattia (6.0 vs 3.1 anni) e con un maggior numero di fallimenti farmacologici prima dell'arruolamento (2.6 vs 1.7). La percentuale di successo dell'ablazione, in assenza di farmaci antiaritmici, è risultata pari al 57% [intervallo di confidenza (IC) al 95% 50-64%] con una singola procedura e al 71% (IC 95% 65-77%) con procedure multiple. Tale percentuale sa-

liva al 77% (IC 95% 73-81%) considerando il successo con procedure multiple senza interruzione (o in assenza di informazioni precise circa l'impiego) dei farmaci antiaritmici. In confronto, l'efficacia dei farmaci antiaritmici era in media del 52% (IC 95% 47-57%).

La maggior efficacia della procedura ablativa rispetto a quella antiaritmica è stata confermata anche in altre due metanalisi focalizzate solo su studi clinici randomizzati in cui il rischio relativo di recidive aritmiche risultava ridotto di oltre 3 volte nei pazienti trattati con l'ablazione (rischio complessivo di recidive aritmiche ad 1 anno: 76 vs 19% e 73 vs 24% rispettivamente)^{221,222}.

Recentemente Assasi et al.²²³ hanno pubblicato una revisione sistematica della letteratura nell'ambito di un documento di HTA della Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). La metanalisi degli studi clinici randomizzati considerati in tale report mostra anch'essa che l'efficacia dell'ablazione transcaterere è approssimativamente 3 volte superiore a quella del trattamento con farmaci antiaritmici (rischio relativo 2.82, IC 95% 2.13-3.74) se si considerano i pazienti con tutte le forme di FA, mentre è di circa 4 volte superiore (rischio relativo 3.80, IC 95% 2.92-4.96) se si considerano solo i pazienti con FA parossistica. L'ablazione transcaterere, in uno studio in cui è stata utilizzata come terapia di prima scelta, è risultata infine di oltre 2 volte superiore ai farmaci antiaritmici (rischio relativo 2.36, IC 95% 1.50-3.70).

L'efficacia ad 1 anno delle due strategie terapeutiche confrontate in studi clinici randomizzati è riportata nella Tabella 4^{178,213,215,217-219,224,225}.

L'ablazione transcaterere della FA è stata anche confrontata con l'ablazione del nodo AV associata alla sti-

molazione biventricolare, in pazienti con scompenso cardiaco (classe NYHA II-III) e frazione di eiezione $\leq 40\%$ ²²⁶. Ad un follow-up di 6 mesi nel gruppo trattato con ablazione della FA si osservava un significativo miglioramento della qualità della vita, della tolleranza allo sforzo e della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Inoltre, l'88% dei pazienti trattati con ablazione della FA non presentava recidive di FA e il 71% di questi era in assenza di profilassi antiaritmica. Il limite principale di tale studio era rappresentato dalla breve durata del follow-up.

Risultati di survey

Cappato et al.²²⁷ hanno pubblicato nel 2005 i risultati di una prima survey internazionale sull'ablazione transcaterere della FA. Su 181 centri rispondenti, 90 praticavano l'ablazione transcaterere della FA per un totale di 11 726 procedure eseguite su 9370 pazienti tra il 1995 e il 2002. Il numero medio di procedure per centro era di 37.5/anno (range 1-600). Sono stati forniti dati completi per la valutazione dell'efficacia dell'ablazione transcaterere per 8745 pazienti seguiti per una mediana di 12 mesi. Il 52% dei pazienti inclusi non presentava recidive aritmiche in assenza della terapia antiaritmica. Tale percentuale aumentava di un ulteriore 24% se si consideravano anche quei pazienti in cui il ritmo sinusale era mantenuto con un farmaco antiaritmico inefficace prima dell'ablazione. In totale, il 24% dei pazienti aveva richiesto due procedure ablativie e il 3% ne aveva richieste tre. Il successo della procedura ablativa senza la terapia antiaritmica era del 53% per 65 centri che avevano trattato pazienti solo con FA parossistica, del 48.5% per 17 centri che avevano trattato pazienti con FA parossistica o persistente e del 57% per 8 centri che avevano

Tabella 4. Successo clinico riportato, ad 1 anno di follow-up, nei trial randomizzati su ablazione transcaterere vs farmaci antiaritmici (AA) in pazienti con fibrillazione atriale.

Studio	Pazienti trattati con ablazione transcaterere (n/N)	Efficacia (%)	Pazienti trattati con AA (n/N)	Efficacia (%)
Krittayaphong et al. ²¹³ , 2003	12/15	79	6/15	40
Wazni et al. ²¹⁹ , 2005	28/32	87.5	13/35	37
Oral et al. ²¹⁵ , 2006	57/77	74	40/69	58
Stabile et al. ²¹⁸ , 2006	38/68	56	6/69	9
Pappone et al. ²¹⁷ , 2006	85/99	86	22/99	22
Jais et al. ²²⁴ , 2008	46/53	89	13/55	23
Forleo et al. ²²⁵ , 2009	28/35	80	15/35	43
Wilber et al. ¹⁷⁸ , 2010	70/106	66	10/61	16
Totale	364/485	75	125/438	28

n, numero pazienti trattati con successo; N, numero totale pazienti trattati.

trattato pazienti con tutte le forme di FA. Le tecniche usate per l'ablazione variavano da centro a centro ed erano diverse nel tempo all'interno degli stessi centri. L'approccio più comunemente usato era la disconnessione della VP, soprattutto negli anni più recenti coperti dalla *survey* (2000-2002). La forma di energia utilizzata è stata nell'89% dei casi la radiofrequenza. L'efficacia dell'ablazione transcateretere tendeva ad aumentare in relazione al volume di procedure eseguite nei centri, arrivando a un successo complessivo del 60% nei centri che eseguivano da 1 a 30 procedure, del 91% in quelli che eseguivano tra 231-300 procedure e del 88% in quelli che ne eseguivano più di 300.

Tale *survey* è stata recentemente aggiornata coinvolgendo 182 centri di cui 85 hanno indicato di aver realizzato 20 825 procedure di ablazione transcateretere su 16 309 pazienti con FA tra il 2003 e il 2006²²⁸. È importante sottolineare che la prima *survey* faceva riferimento ad un periodo di 7 anni (1995-2002) mentre la seconda ad un periodo di soli 3 anni (2003-2006) per cui, a fronte di un minore numero di ospedali partecipanti, risultano aumentati sia il numero di pazienti (in media circa il doppio per centro) che il numero di procedure, mentre è diminuito il numero medio di procedure per paziente (1.3 vs 1.5). Rispetto alla precedente rilevazione, tutti i centri hanno confermato di effettuare l'ablazione della FA parossistica e riportato percentuali maggiori sia per la FA persistente (86 vs 53%) che per la FA permanente (47 vs 20%). Il successo della procedura appare aumentato rispetto alla precedente rilevazione con un'efficacia, ad un follow-up di 18 (range 3-24) mesi, del 70% in assenza di farmaci antiaritmici (range interquartile 58-75%) a cui si aggiunge un ulteriore 10% (range interquartile 0.5-17%) di pazienti asintomatici in terapia con farmaci antiaritmici. Il successo, in assenza o meno di terapia antiaritmica, è risultato significativamente maggiore nei pazienti con FA parossistica rispetto a quelli con FA persistente e permanente (Tabella 5)²²⁸.

Efficacia a lungo termine

L'efficacia a lungo termine dell'ablazione transcateretere della FA non è stata adeguatamente investigata. Infatti, i dati relativi a follow-up a lungo termine sono scarsi e la maggior parte degli studi pubblicati fino ad ora riportano dati relativi ad un follow-up di 12 mesi. I pochi studi che hanno valutato l'efficacia dell'ablazione in follow-up a lungo termine hanno trovato percentuali di successo variabili dal 43% ad oltre l'80%^{216,229-238}. La percentuale di recidive dopo il primo anno di follow-up variava dal 3% al 42%. Wokhlu et al.²³² hanno valutato il tempo alla prima recidiva aritmica e hanno osservato che, dopo 1 anno di follow-up, il primo episodio aritmico occorreva con una frequenza dello 0.9% al mese. Tra i pazienti che non avevano presentato recidive aritmiche dopo 1 anno di follow-up, Tzou et al.²³³ hanno osservato, dopo una singola procedura, che il 71% rimaneva libero da recidive aritmiche fino a 5 anni di follow-up con un tasso approssimativo di recidive tardive del 7% per anno. Ouyang et al.²³⁴ hanno osservato, dopo una singola procedura, un tasso di recidive del 16% nel secondo anno dopo la procedura ablativa. Tale percentuale si riduceva drasticamente negli anni successivi passando rispettivamente al 2.3% nel terzo anno, al 2.7% nel quarto e al 3.6 nel quinto. Bhargava et al.²³⁵ hanno pubblicato lo studio multicentrico più numeroso sui risultati a lungo termine dell'ablazione transcateretere della FA. Tali autori hanno studiato una popolazione di 1404 pazienti consecutivi, 728 con FA parossistica e 676 con FA non parossistica. In questo studio la procedura di ablazione transcateretere è stata effettuata da 12 diversi operatori utilizzando la medesima tecnica di ablazione antrale delle VP guidata dall'ICE. Al follow-up medio di 57 ± 17 mesi, 565 dei 728 pazienti con FA parossistica e 454 dei 676 pazienti con FA non parossistica (78 vs 67%, $p < 0.001$) non hanno presentato recidive aritmiche dopo una singola procedura di ablazione. Tali percentuali, considerando pro-

Tabella 5. Successo dell'ablazione transcateretere in relazione al tipo di fibrillazione atriale.

Tipo di FA	N. centri	N. pazienti	Successo senza AA		Successo con AA		Successo globale	
			N. pazienti	Mediana (range IQ)*	N. pazienti	Mediana (range IQ)*	N. pazienti	Mediana (range IQ)*
Parossistica	85	9590	6580	74.9 (64.9-82.6)	1290	9.1 (0.2-14.7)	7870	84.0 (79.7-88.6)
Persistente	73	4712	2800	64.8 (52.4-72.0)	595	10.0 (0.8-15.2)	3395	74.8 (66.1-80.0)
Permanente	40	1853	1108	63.1 (53.3-71.4)	162	7.9 (0.9-15.9)	1270	71.0 (67.4-76.3)

AA, farmaci antiaritmici; FA, fibrillazione atriale; IQ, interquartile.

*la mediana e il range IQ sono stati calcolati impiegando il centro come unità di analisi.

Modificata da Cappato et al.²²⁸.

cedure ablativo multiple, salivano rispettivamente al 92% e 84% nei due gruppi.

Complicanze

L'ablazione transcateretere della FA rappresenta una delle più complesse procedure di elettrofisiologia ed è quindi ragionevole aspettarsi che il rischio di complicanze sia più elevato rispetto all'ablazione transcateretere di altre aritmie sopraventricolari.

Cappato et al.²²⁸, nell'ultima *survey* realizzata, hanno osservato una incidenza di complicanze maggiori del 4.5% di cui il tamponamento cardiaco era la più comune (1.3%). Altre complicanze frequenti o rilevanti sono gli accidenti cerebrovascolari (TIA o ictus), la stenosi delle VP, la paralisi del nervo frenico, la fistola atrio-esofagea e le lesioni vascolari locali (Tabella 6).

Analisi più recenti hanno evidenziato una progressiva riduzione delle complicanze maggiori, ora attestatesi attorno al 3.5%⁴.

Calkins et al.²²⁰ hanno osservato che il 4.9% dei pazienti ha avuto una complicanza maggiore in seguito ad una procedura ablativa, mentre gli eventi avversi nei pazienti trattati con i farmaci antiaritmici sebbene più frequenti (29.8 vs 4.9%) sono risultati generalmente meno gravi. Tali autori hanno inoltre osservato che circa il 24% dei pazienti interrompeva la terapia antiaritmica per eventi avversi (10.4%) o inefficacia (13.5%). Inoltre, circa il 4% dei pazienti la interrompeva per scarsa *compliance*.

La mortalità è stata raramente riportata nelle casistiche pubblicate. Nella metanalisi di Calkins et al.²²⁰ non sono stati riportati casi di morte correlati alla procedura ablativa e la mortalità per qualsiasi causa è stata dello 0.7%. Invece, nei pazienti trattati con i soli farmaci antiaritmici, gli stessi autori hanno osservato una mortalità correlata al trattamento dello 0.5% e una mortalità per qualsiasi causa del 2.8%. Cappato et al.²³⁹, in una *survey* mondiale su incidenza e cause di morte, hanno osservato una mortalità dello 0.98 per mille in 32 569 pazienti sottoposti a 45 115 procedure di ablazione transcateretere in 162 centri dal 1995 al 2006. Le complicanze che hanno determinato la morte e la percentuale di mortalità di ciascuna di esse, sono illustrate nella Tabella 7.

La comparsa *ex novo* di tachicardie atriali sinistre e/o di flutter atriali atipici dopo una procedura di ablazione di FA, come effetto proaritmico delle lesioni indotte, si osserva in una percentuale di casi variabile dall'1.2% al 24% (in media 10%)⁴. Queste aritmie compaiono a una distanza media di 2-3 mesi dalla procedura e riconoscono, come loro meccanismo principale, un macro-rientro (76% dei casi). Linee di lesione eseguite in modo

discontinuo durante la procedura di ablazione iniziale, che portano a ripresa nella conduzione elettrica in vene precedentemente isolate, sono frequentemente re-

Tabella 6. Incidenza di complicanze maggiori in pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere della fibrillazione atriale.

Complicanza	Pazienti (n, %)
Morte	25 (0.15)
Tamponamento cardiaco	213 (1.31)
Pneumotorace	15 (0.09)
Emotorace	4 (0.02)
Sepsi, ascesso o endocardite	2 (0.01)
Paralisi diaframmatica permanente	28 (0.17)
Pseudoaneurisma arteria femorale	152 (0.93)
Fistola artero-venosa	88 (0.54)
Danno valvolare/necessità di intervento correttivo	11/7 (0.07)
Fistola atrio-esofagea	6 (0.04)
Ictus cerebrali	37 (0.23)
Attacco ischemico transitorio	115 (0.71)
Stenosi delle vene polmonari con necessità di intervento correttivo	48 (0.29)
Totale	741 (4.54)

Modificata da Raviele et al.⁴ e da Cappato et al.²²⁸.

Tabella 7. Mortalità per ciascun tipo di complicanza.

Complicanza	Pazienti (n, %)
Tamponamento cardiaco	7/331 (2.3)
Fistola atrio-esofagea	5/7 (71.4)
Polmonite massiva	2/2 (100)
Tromboembolie	
Ictus cerebrali	3/59 (5.1)
Infarto miocardico	1/3 (33.3)
Torsione di punta	1/1 (100)
Setticemia (3 settimane dopo la procedura)	1/3 (33.3)
Arresto respiratorio	1/1 (100)
Occlusione acuta delle vene polmonari omolaterali	1/6 (16.7)
Emorragia interna (emotorace, ematoma succlavia, perforazione extrapericardica di vena polmonare)	3/21 (14.3)
Shock anafilattico	1/6 (16.7)
Sindrome da distress respiratorio acuto	1/1 (100)
Perforazione esofagea intraoperatoria da sonda eco-transesofagea	1/1 (100)
Emorragia cerebrale durante terapia anticoagulante orale	1/4 (25.0)

Modificata da Cappato et al.²³⁹.

sponsabili della loro comparsa. Spesso è necessaria una nuova procedura di ablazione per l'eliminazione di queste aritmie che frequentemente hanno un carattere incessante, sono poco tollerate e scarsamente rispondenti alla terapia farmacologica. Come precedentemente detto, per prevenire l'insorgenza di queste aritmie, molti autori hanno proposto di eseguire durante la procedura iniziale di ablazione, oltre alle lesioni circolari attorno allo sbocco delle VP, anche lesioni lineari a livello della parete dell'atrio sinistro (istmo mitralico, parete posteriore e tetto). La reale utilità di tali lesioni è comunque ancora oggetto di controversia e, secondo l'opinione di alcuni autori, possono di per sé favorire le tachiaritmie atriali post-ablazione anziché prevenirle⁴.

Definizione del problema decisionale

La maggior parte dei dati relativi alle procedure di ablazione transcateretere della FA derivano da centri ospedalieri-accademici con elevata esperienza, i cui risultati potrebbero non corrispondere a quelli di centri di minore esperienza. L'ablazione transcateretere è generalmente indicata per il trattamento di quei pazienti con FA per i quali la terapia antiaritmica si sia dimostrata inefficace, intollerabile o rischiosa. Essa, in caso di successo, può infatti eliminare il ricorso alla terapia antiaritmica o prevenire il passaggio a farmaci più potenti ma anche più tossici come l'amiodarone. Tuttavia, questa procedura comporta anche un rischio di complicanze e morbidità. Non è chiaro quale sia il rapporto tra questi rischi e il livello di beneficio che si può ottenere con la procedura.

Quando ha successo l'ablazione transcateretere ripristina e mantiene il ritmo sinusale, pertanto dovrebbe essere considerata una strategia di controllo del ritmo e come tale essere rapportata a strategie analoghe, ovvero terapie farmacologiche antiaritmiche per la cardioversione e il mantenimento del ritmo sinusale.

All'interno delle popolazioni di pazienti esaminate ci sono sottogruppi importanti per i quali gli effetti dell'ablazione transcateretere devono essere valutati individualmente in quanto hanno percentuali di successo diverse. In particolare, va fatta una distinzione fra i pazienti con FA parossistica, persistente o permanente e tra i pazienti con o senza cardiopatia significativa. Gli outcome per valutare l'efficacia e la sicurezza di questa procedura variano tra gli studi e possono includere successo procedurale elevato (ovvero ripristino del ritmo sinusale), mantenimento del ritmo sinusale a lungo termine, sollievo dai sintomi, necessità di ulteriori procedure ablativie, complicanze, morbidità, mortalità e livelli di qualità della vita.

L'ablazione transcateretere era stata considerata come un'opzione terapeutica di seconda linea (se i farmaci antiaritmici erano inefficaci) nei pazienti con qualsiasi tipo di FA nelle linee guida dell'ACC/AHA/ESC sulla gestione del paziente con FA pubblicate nel 2006⁵. Nel 2007 i documenti di consenso sull'ablazione della FA hanno indicato tale procedura nei pazienti con FA sintomatica e refrattaria ad uno o più farmaci antiaritmici di classe 1 o 3. In tali documenti è stato inoltre affermato che in rare situazioni cliniche l'ablazione transcateretere può essere eseguita anche come terapia di prima linea^{138,140}. Nel documento pubblicato dal NICE sull'ablazione transcateretere della FA, questa è suggerita come terapia di "seconda linea" con un livello di evidenza considerato adeguato dal NICE stesso²¹¹. Nelle linee guida recentemente pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia, l'ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti con FA sintomatica e refrattaria ai farmaci antiaritmici secondo quanto indicato nella Tabella 8⁷⁸.

L'AIAC ha recentemente rivisto le linee guida pubblicate nel 2006, e le raccomandazioni per il trattamento della FA mediante ablazione transcateretere con radiofrequenza proposte dalle più recenti linee guida italiane sono illustrate in Tabella 9⁴.

IMPATTO ETICO DELL'ABLAZIONE TRANSCATERETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: QUALITÀ DELLA VITA

In generale, le evidenze dai trial clinici randomizzati relative all'impatto dell'ablazione transcateretere sulla qualità di vita dei pazienti rispetto alla terapia farmacologica appaiono tuttora modeste e tuttavia sembrano indicare che l'ablazione sia associata a miglioramenti dei punteggi auto-attribuiti legati all'attività fisica e alla salute generale.

Nella metanalisi del NICE, in particolare, i trial considerati relativamente all'analisi della qualità della vita hanno evidenziato miglioramenti significativi a 6 e 12 mesi nei punteggi relativi alla salute generale, fisica e mentale dei pazienti sottoposti ad ablazione transcateretere mentre, nei gruppi trattati farmacologicamente, le variazioni dai punteggi basali sono risultate inferiori o praticamente nulle²¹¹.

Reynolds et al.²⁴⁰ hanno analizzato l'impatto dell'ablazione transcateretere sulla qualità della vita nei pazienti con FA. Gli studi considerati in tale revisione della letteratura includono pazienti con FA parossistica e persistente trattati con diverse tecniche ablativie. I pazienti, studiati prevalentemente con il questionario SF-36, avevano tipicamente una FA molto sintomatica e refratta-

Tabella 8. Raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia per l'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale (FA)⁷⁸.

Classe IIA
1. Pazienti con FA parossistica sintomatica ed in cui erano falliti precedenti trattamenti antiaritmici (Livello di evidenza A).
2. Pazienti con FA persistente sintomatica e refrattaria alla terapia antiaritmica (Livello di evidenza B).
Classe IIB
1. Pazienti con scompenso cardiaco quando i farmaci antiaritmici, incluso l'amiodarone, sono inefficaci nel controllo dei sintomi (Livello di evidenza B).
2. Nei pazienti sintomatici nonostante un adeguato controllo della frequenza cardiaca e senza cardiopatia significativa, l'ablazione transcaterere della FA può essere considerata anche come terapia di prima linea al posto dei farmaci antiaritmici (Livello di evidenza B).
3. Pazienti con FA persistente di lunga durata sintomatica e refrattaria alla terapia antiaritmica (Livello di evidenza B).

Tabella 9. Raccomandazioni AIAC per l'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale (FA)⁴.

Classe I
1. FA parossistica/persistente, senza cardiopatia o con cardiopatia lieve, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile (Livello di evidenza A).
Classe IIa
1. FA persistente di lunga durata, senza cardiopatia o con cardiopatia lieve sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile (Livello di evidenza C).
2. FA parossistica/persistente con cardiopatia organica, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile (Livello di evidenza C).
3. FA parossistica/persistente o persistente di lunga durata, quando la comparsa e la persistenza dell'aritmia comportano un significativo peggioramento della funzione di pompa del cuore, nonostante adeguata terapia farmacologica antiaritmica e per l'insufficienza cardiaca (Livello di evidenza B).
Classe IIb
1. FA persistente di lunga durata, con cardiopatia organica, sintomatica (con compromissione significativa della qualità di vita), refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico, quando la strategia clinica preferibile sia il mantenimento del ritmo sinusale stabile (Livello di evidenza C).
2. Pazienti che opportunamente resi edotti dei vantaggi e rischi delle diverse opzioni terapeutiche scelgono la terapia ablativa per motivi psicologici o professionali (Livello di evidenza C).

ria alla terapia antiaritmica. Ciascuno degli studi non randomizzati considerati in tale revisione riporta un miglioramento in tutte o quasi tutte le sottocategorie del questionario SF-36. Il grado di miglioramento era generalmente piuttosto ampio (ad esempio 10-20 punti negli *score* relativi allo stato di salute fisico e mentale e 20-40 punti nelle singole sottocategorie dell'SF-36). Gli studi randomizzati hanno allo stesso modo mostrato un ampio miglioramento della qualità della vita dopo ablazione della FA. In particolare, Wazni et al.²¹⁹ hanno trovato che, ad un follow-up di 6 mesi, l'ablazione transcaterere rispetto alla terapia con farmaci antiaritmici come trattamento di prima scelta della FA, determinava un miglioramento statisticamente significativo in tutti i parametri di salute fisica e mentale analizzati.

Allo stesso modo, Wilber et al.¹⁷⁸ hanno osservato, nei pazienti sottoposti ad ablazione transcaterere, un significativo miglioramento dei punteggi relativi sia al dominio fisico che a quello mentale dell'SF-36 dopo 3 mesi dalla procedura che persisteva fino alla fine dello studio. Viceversa, nel gruppo trattato con farmaci antiaritmici, gli stessi punteggi del questionario hanno subito solo variazioni minime nel corso del follow-up.

Khan et al.²²⁶ hanno confrontato l'ablazione transcaterere a radiofrequenza della FA con l'ablazione del nodo AV e l'impianto di pacemaker biventriolare in pazienti con FA, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. In questo studio randomizzato gli autori hanno osservato un miglioramento significativo della qualità della vita, misurata con il questionario Minnesota Living with Heart Failure, nei pazienti trattati con ablazione transcaterere della FA rispetto a quelli sottoposti ad ablazione del nodo AV.

Nella Tabella 10^{178,213,216,219,224,225} sono riassunte le variazioni nei punteggi di qualità della vita in studi di confronto tra l'ablazione transcaterere e la terapia antiaritmica nel trattamento di pazienti con FA. Una certa cautela è, tuttavia, necessaria nell'interpretazione degli outcome di qualità della vita attualmente considerati dopo ablazione della FA. Infatti, bisogna considerare che alcuni degli effetti dell'ablazione transcaterere sulla riduzione dei sintomi potrebbero non essere dovuti al controllo del ritmo per la presenza di recidive asintomatiche rilevate da alcuni investigatori dopo ablazione transcaterere. Infine, è da tener presente il potenziale effetto placebo sulla natura soggettiva degli endpoint di qualità della vita nei pazienti sottoposti ad ablazione transcaterere come in quelli sottoposti ad altre procedure invasive²⁴⁰.

REVISIONE DEGLI STUDI ECONOMICI SUL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Costo delle diverse strategie di gestione della fibrillazione atriale

Nei pazienti affetti da FA alcuni studi di confronto hanno evidenziato che la strategia del controllo del ritmo con gli attuali farmaci antiaritmici è più costosa della strategia di controllo della frequenza. Un'analisi di costo-efficacia relativa alla popolazione dello studio AFFIRM ha dimostrato con chiarezza che i pazienti randomizzati al trattamento farmacologico del controllo del ritmo hanno un maggiore consumo di risorse e maggiori costi dei pazienti randomizzati al controllo della frequenza (\$25 600 vs \$20 500 su 4.6 anni)²⁴¹. Infatti, nonostante il trattamento farmacologico, una larga popolazione di pazienti con FA continua ad avere recidive aritmiche e rimane a rischio di complicanze come l'ictus cerebrale. Inoltre, gli stessi farmaci antiaritmici possono avere degli effetti col-

lateralmente o essere responsabili di eventi avversi che incidono sui costi sanitari.

Sulla base delle evidenze pubblicate, l'ablazione transcateretere della FA sembra essere nel medio periodo un'alternativa costo-efficace e comporta una conseguente riduzione della spesa sanitaria nonostante i maggiori costi iniziali della procedura^{242,243}. Weerasooriya et al.²⁴⁴ hanno confrontato i costi del trattamento farmacologico con quello ablativo in pazienti con FA parossistica. Tale studio, condotto in Francia nel 2001, ha dimostrato che l'ablazione transcateretere dopo 5 anni raggiungeva un'equivalenza di costo rispetto alla terapia farmacologica, con un *trend* successivo in costante divergenza in favore della terapia ablativa. Il costo medio annuo della terapia farmacologica era di €1590 per paziente mentre il costo dell'ablazione era di €4715 nel primo anno e di €445 per ogni anno successivo. Khaykin et al.²⁴⁵ hanno confrontato in Canada i costi dell'ablazione transcateretere rispetto alle terapie farmacolo-

Tabella 10. Confronto ablazione transcateretere vs farmaci antiaritmici sulla qualità della vita.

Studio	Durata studio (mesi)	Trattamento (campione)	Misura di qualità della vita* (Modello SF-36)							
			Salute fisica				Salute mentale			
			Funzionalità fisica	Ruolo fisico	Dolore	Salute generale	Vitalità	Funzionalità sociale	Ruolo emozionale	Salute mentale
Wazni et al. ²¹⁹ , 2005	6	Ablazione (32)	B 71 ± 3	B 73 ± 5	B 71 ± 3	B 57 ± 2	B 52 ± 4	B 87 ± 3	B 70 ± 1	B 65 ± 4
		AA (35)	A 97 ± 3	A 71 ± 2	A 97 ± 1	A 79 ± 1	A 65 ± 1	A 93 ± 3	A 76 ± 1	A 65 ± 2
			B 69 ± 2	B 51 ± 5	B 70 ± 3	B 57 ± 2	B 51 ± 1	B 76 ± 3	B 70 ± 1	B 64 ± 2
		A 75 ± 7.5	A 53 ± 3	A 90 ± 3	A 68 ± 2	A 60 ± 2	A 82 ± 2	A 75 ± 1	A 68 ± 3	
		[20 (13.2 a 24.2) p=0.001]	[14.9 (9.9 a 19.9) p=0.047]	[6 (1.5 a 9.5) p=0.004]	[11 (8 a 14) p<0.001]	[4 (1.7 a 5.7) p=0.21]	[9 (7.5 a 11.5) p=0.004]	[1 (-0.4 a 4.3) p=0.90]	[-4 (-7.5 a -3.5) p=0.62]	
Wilber et al. ¹⁷⁸ , 2010	3	Ablazione (90)	C 6.9 (5.2 a 8.6)				8.5 (5.9 a 11.1)			
		AA (39)	C 0.4 (-1.7 a 2.6)				1.6 (-1.1 a 4.3)			
			[6.6 (3.6 a 9.4) p<0.001]				[6.9 (2.6 a 11.2) p<0.001]			
Forleo et al. ²²⁵ , 2009	12	Ablazione (35)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		AA (35)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
			[8.4 p<0.05]		[8.9 p<0.05]	[5.9 p<0.05]		[7.7 p<0.05]	[6.8 p<0.05]	
Jais et al. ²²⁴ , 2008	12	Ablazione (53)	B 44.8 ± NR A 52 ± 7.6				B 46.1 ± NR A 56.6 ± 7.8			
		AA (59)	B 43.0 ± NR A 48.9 ± 7.2				B 44.0 ± NR A 51.9 ± 9.7			
			[p=0.015]				[p=0.09]			
Krittayaphong et al. ²¹³ , 2003	12	Ablazione (15)	B 62.7 ± NR	NR	NR	B 46 ± NR	NR	NR	NR	NR
		AA (15)	A 85.4 ± NR	NR	NR	A 66 ± NR	NR	NR	NR	NR
			B 70.8 ± NR	NR	NR	B 42 ± NR	NR	NR	NR	NR
		A 68.1 ± NR			A 44 ± NR					
			[p=0.691]		[p=0.048]					
Pappone et al. ²¹⁶ , 2003	12	Ablazione (109)	B 38.7 ± NR A 50 ± NR				B 41.3 ± NR A 49.5 ± NR			
		AA (102)	B 39.5 ± NR A 40.5 ± NR				B 42.6 ± NR A 43.9 ± NR			
			[p=0.007]				[p=0.004]			

AA, farmaci antiaritmici; NR, non rilevato; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey.

I valori sono espressi come: A, media dopo trattamento; B, media basale; C, variazione media rispetto al valore basale; [differenza media tra i gruppi, p].

*dati presentati come media ± deviazione standard o come media (intervallo di confidenza al 95%).

Modificata da CADTH²²³.

giche nella stessa popolazione di pazienti, osservando che il costo complessivo dell'ablazione variava da \$16 278 a \$21 294 (mediana \$18 151), con un costo annuale del follow-up di \$1597-2132 mentre il costo annuale della terapia medica era compreso nel range tra \$4176 e \$5060 (mediana \$4840). Pertanto in questa popolazione di pazienti il costo della terapia farmacologica e di quella ablativa si equivalevano in media dopo 4 anni (range 3.2-8.4 anni). Recentemente, sono stati confrontati in Italia i costi e gli effetti della terapia farmacologica con quelli della terapia ablativa in pazienti con FA parossistica refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico inclusi nello studio APAF. L'analisi di costo-efficacia nella prospettiva del SSN, quantificando gli effetti clinici e i costi nell'anno successivo alla randomizzazione ad uno dei due trattamenti, ha rilevato che con le attuali tariffe italiane di rimborso della procedura il trattamento ablativo è risultato costo-efficace già nel primo anno di trattamento e tale resterebbe anche se le tariffe di rimborso fossero congruenti al reale costo pieno della procedura ablativa con un rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) di €7000/anno e di €736/mese per ogni paziente senza recidive di FA (Pappone C., dati non pubblicati).

Analisi degli studi di costo-efficacia dell'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale

Chan et al.²⁴² hanno riportato la prima analisi di costo-efficacia dell'ablazione transcaterere a radiofrequenza della FA. Lo studio ha confrontato l'ablazione transcaterere con due opzioni farmacologiche nella gestione della FA: il controllo del ritmo con amiodarone e il controllo della frequenza con digossina ed atenololo. La principale misura di outcome è stata il grado di riduzione del rischio di ictus, valutata secondo due diversi livelli di rischio (basso e moderato); altri fattori considerati nel modello sono stati le complicanze dell'ablazione transcaterere e le sequele a lungo termine come emorragie, tossicità e reazioni avverse dei farmaci. Lo studio, svolto secondo la prospettiva della società, si è basato sullo sviluppo di un modello decisionale Markoviano, simulando una coorte teorica di pazienti di 65 anni affetti da FA. I pazienti ad alto rischio tromboembolico sono stati esclusi mentre gli altri sono stati valutati su cicli di 3 mesi fino all'evento morte. È stata inoltre approntata una subanalisi in una coorte di pazienti più giovani (55 anni) con rischio tromboembolico moderato. Il modello ha incorporato i tassi di complicanze derivanti dall'approccio ablativo (tamponamento cardiaco, ictus, fistola atrio-esofagea, morte e altro). Il tasso di ripristino del

ritmo sinusale con la terapia del controllo della frequenza è stato calcolato in base ai risultati a 5 anni dello studio AFFIRM³⁴. Le probabilità di rischio annuale di ictus sono state basate su stime conservative derivanti da due precedenti modelli decisionali e su recenti metanalisi^{246,247}. Il costo considerato della procedura ablativa e quello dei reinterventi è stato di \$16 500; come costo delle complicanze dell'ablazione transcaterere è stata assunta la media tra il costo del tamponamento cardiaco e quello dello ictus (\$11 000). Nei pazienti di 65 anni con un rischio tromboembolico moderato e in terapia con warfarin, l'ablazione transcaterere (considerando un tasso di efficacia della procedura dell'80%) è risultata più efficace ma contemporaneamente più costosa rispetto alle alternative di trattamento farmacologico (in particolare rispetto alla terapia di controllo della frequenza cardiaca), con un ICER pari a \$51 800 per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità (QALY). Inoltre, la terapia di controllo del ritmo con amiodarone è risultata meno costo-efficace rispetto a quella di controllo della frequenza con digossina e atenololo. In modo analogo, anche nella seconda coorte oggetto di studio (pazienti di 55 anni con rischio tromboembolico moderato), l'ablazione transcaterere è risultata più efficace e più costosa, con un ICER di \$28 700 per QALY rispetto alla terapia con digossina e amiodarone. Nei pazienti a basso rischio tromboembolico e in terapia con aspirina, l'ICER aumenta a \$98 900 per QALY. Questi valori di ICER superiori a \$50 000 sono principalmente dovuti ai costi relativi all'investimento iniziale per le procedure ablativo. Inoltre, la costo-efficacia dell'ablazione transcaterere risulta influenzata dall'orizzonte temporale dell'analisi: se a 5 anni le alternative terapeutiche appaiono sostanzialmente sovrapponibili dal punto di vista economico²⁴³, nello scenario dell'intera durata della vita l'ablazione risultava maggiormente costo-efficace e questo sottolinea l'importanza di considerare gli effetti del trattamento sul lungo termine. L'analisi di sensibilità ha evidenziato come il valore dell'ICER era particolarmente influenzato da svariati fattori quali: il rischio tromboembolico nei pazienti con FA in terapia con warfarin, il tasso di sconto applicato a costi ed esiti, il costo della procedura di ablazione, il rischio emorragico del warfarin, il tasso di ricorrenza della FA dopo l'ablazione e il tasso di conversione a ritmo sinusale con la terapia farmacologica per il controllo della frequenza cardiaca. Tale studio ha, tuttavia, il limite di focalizzarsi essenzialmente sui benefici a lungo termine delle opzioni terapeutiche considerate (riduzione del rischio di ictus) non considerando i potenziali benefici a breve termine (miglioramento della sintoma-

tologia, riduzione degli episodi aritmici e conseguente impatto sulla qualità di vita dei pazienti) che potrebbero avere significative ripercussioni anche nella stima economica di efficacia delle terapie²¹¹.

Nel 2009 McKenna et al.²⁴⁸ hanno valutato la costo-efficacia dell'ablazione transcateretere della FA rispetto ai farmaci antiaritmici dal punto di vista del SSN del Regno Unito. Al fine di sintetizzare l'efficacia derivante da studi clinici randomizzati, sono state realizzate una revisione sistematica della letteratura e una metanalisi. Gli autori hanno poi sviluppato un modello analitico per valutare i costi e le conseguenze legate agli outcome principali degli studi clinici considerati, nell'orizzonte temporale dell'intera durata della vita dei pazienti. Il modello decisionale ha valutato il rapporto di costo-efficacia dell'ablazione transcateretere negli adulti con FA refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico. Le principali misure di outcome sono state i costi (espressi dal punto di vista dei servizi sanitari) e i QALY. Il modello decisionale prevedeva due componenti: un albero decisionale che nel breve termine considerava i risultati clinici e i costi connessi con le strategie di trattamento per un periodo di 12 mesi e un modello Markoviano che, nel lungo periodo, estrapolava i costi ed i risultati nell'orizzonte temporale dell'intera durata della vita sulla base di cicli annuali. Il rischio di base (*base-case*) di ictus associato alla FA è stato calcolato in base al punteggio CHADS₂. I risultati finali sono stati quindi espressi in relazione al rischio iniziale di ictus considerando un punteggio CHADS₂ che variava da 0 a 3. L'analisi *base-case* ha dimostrato che, se i benefici sulla qualità di vita del paziente dopo ablazione transcateretere si mantengono nel corso dell'intera vita (*lifetime*), il trattamento è costo-efficace. I risultati dell'analisi *lifetime* mostrano, infatti, che l'ICER per l'ablazione transcateretere è decisamente inferiore rispetto alla soglia utilizzata per convenzione dal NICE per definire una terapia costo-efficace (£20 000-30 000 per QALY) (Tabella 11). I costi medi per ciascuna strategia di trattamento aumentano all'aumentare del punteggio CHADS₂. I risultati appaiono tuttavia piuttosto robusti, dal momento che le differenze dell'ICER sono molto contenute al variare del punteggio (con differenze da £7763 a £7910 per QALY aggiuntivo). La probabilità che l'ablazione transcateretere a radiofrequenza sia vantaggiosa alla soglia di £20 000 per QALY varia da 0.981 a 0.992 a seconda del punteggio CHADS₂.

Rispetto all'analisi *lifetime*, in quella a 5 anni il rapporto di costo-efficacia dell'ablazione transcateretere a radiofrequenza appare maggiormente bilanciato in quanto le variazioni di ICER tra i differenti punteggi CHADS₂ ri-

sultano più ampie, evidenziando come l'ablazione sia maggiormente costo-efficace all'aumentare del rischio tromboembolico. Si osservano, infatti, valori di ICER che variano da £27 745 a £20 831 per QALY aggiuntivo all'aumentare del punteggio CHADS₂ da 0 a 3. Inoltre, la costo-efficacia dell'ablazione transcateretere sembra dipendere da un certo numero di fattori quali: benefici prognostici associati al mantenimento del ritmo sinusale, differenze nella qualità della vita dei pazienti sottoposti ad ablazione e terapia antiaritmica, probabilità di recidive di FA nel lungo termine dopo ablazione (Tabella 12).

Infatti, se si considerano studi osservazionali e casistiche, la terapia ablativa mostra un incremento del tutto marginale dell'ICER sia nell'analisi a 5 anni che per l'intera durata della vita rispetto alla tabella precedente. Invece, l'eventuale beneficio prognostico del ritmo sinusale incrementa il livello dell'ICER dell'ablazione. Questi risultati indicherebbero che il rapporto di costo-efficacia dell'ablazione transcateretere richiede sia che i benefici espressi in termini di qualità della vita siano conservati per più di 5 anni e/o che il ritmo sinusale abbia un valore prognostico nel prevenire il rischio di ictus. La costo-efficacia dell'ablazione transcateretere è, inoltre, sensibile all'impatto sullo stato di salute dei diversi trattamenti ricevuti. Se si ritiene, infatti, che l'ablazione transcateretere conferisca benefici incrementali in termini di qualità di vita per i pazienti trattati con successo rispetto a quelli trattati con farmaci antiaritmici e/o che i benefici sulla qualità di vita siano mantenuti per più di 5 anni, allora la costo-efficacia dell'ablazione transcateretere è più chiara.

Nel 2009 un'altra analisi di costo-efficacia è stata condotta negli Stati Uniti da Reynolds et al.²⁴⁹ i quali hanno costruito un modello economico Markoviano per un'ipotetica coorte di pazienti con FA parossistica, refrattaria alla terapia farmacologica, trattati con ablazione transcateretere (con o senza farmaci antiaritmici) o solo con la terapia farmacologica. Poiché i dati della letteratura suggeriscono che la maggior parte dei pazienti trattati con la terapia ablativa sono di sesso maschile, di età <60 anni, e senza insufficienza cardiaca avanzata, gli autori hanno sviluppato il modello sulla base di una coorte con le stesse caratteristiche cliniche. Inoltre, considerando che la terapia antiaritmica e quella ablativa non hanno ancora dimostrato di poter ridurre il rischio di ictus nel lungo periodo, hanno assunto che l'incidenza dell'ictus sia la stessa per entrambe le terapie. L'ictus, pertanto, non è stato considerato come un outcome del modello (eccetto che per le possibili complicanze acute del trattamento ablativo). In linea con le raccomandazioni correnti, gli autori hanno anche assunto che nel lungo periodo la terapia anticoagu-

Tabella 11. Analisi di costo-efficacia dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale rispetto ai farmaci antiaritmici in base al rischio tromboembolico del paziente e alla durata dei benefici attesi.

	Strategia	Media costo (£)	Media QALY	ICER (£)	Probabilità CE	
					£ 20 000	£ 30 000
Analisi lifetime						
CHADS ₂ =0	Ablazione	25 240	12.37	7763	0.983	0.996
	AA	14 415	10.98	–		
CHADS ₂ =1	Ablazione	26 027	12.14	7780	0.981	0.996
	AA	15 387	10.77	–		
CHADS ₂ =2	Ablazione	28 987	11.87	7765	0.986	0.999
	AA	16 517	10.52	–		
CHADS ₂ =3	Ablazione	28 343	11.49	7910	0.992	1.000
	AA	18 107	10.19	–		
Analisi a 5 anni						
CHADS ₂ =0	Ablazione	25 251	11.35	27 745	0.091	0.577
	AA	14 429	10.96	–		
CHADS ₂ =1	Ablazione	26 018	11.18	25 510	0.165	0.686
	AA	15 352	10.76	–		
CHADS ₂ =2	Ablazione	26 972	10.97	23 202	0.265	0.786
	AA	16 499	10.52	–		
CHADS ₂ =3	Ablazione	28 366	10.67	20 831	0.418	0.881
	AA	18 133	10.18	–		

AA, farmaci antiaritmici; CHADS₂, insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥75, diabete mellito e storia di pregresso ictus; CE, costo-efficacia; ICER, rapporto costo-efficacia incrementale; QALY, anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità. Modificata da McKenna et al.²⁴⁸.

Tabella 12. Variazioni della costo-efficacia dell'ablazione transcateretere in pazienti con CHADS₂=1 a seconda dei diversi scenari considerati.

	Analisi lifetime			Analisi a 5 anni		
	ICER (£)	Probabilità CE £ 20 000	Probabilità CE £ 30 000	ICER (£)	Probabilità CE £ 20 000	Probabilità CE £ 30 000
Fonte della letteratura dell'evidenza di efficacia						
RCT e survey mondiale	7814	0.988	1.000	25 623	0.156	0.701
RCT e serie di casi	7851	0.975	0.999	25 573	0.184	0.634
Impatto prognostico del ritmo sinusale						
Prognosi per RSN e FA equivalenti	9327	0.977	0.996	37 997	0.027	0.204
Utilità per gli stati di salute						
Nessun impatto differenziale tra i trattamenti	12 840	0.682	0.963	32 524	0.008	0.399
Probabilità annuale di recidive di FA dopo ablazione						
5%	7999	0.982	0.999	26 969	0.132	0.618
10%	8401	0.966	0.970	29 910	0.075	0.441
15%	8703	0.954	0.944	32 035	0.060	0.374

CE, costo-efficacia; FA, fibrillazione atriale; ICER, rapporto costo-efficacia incrementale; RCT, trial clinico randomizzato; RSN, ritmo sinusale normale. Modificata da McKenna et al.²⁴⁸.

lante, i relativi costi e le relative complicanze siano le stesse tra i due bracci di trattamento. Il modello ha proiettato i costi e la qualità di vita in un orizzonte temporale oltre i 5 anni. I dati del modello sono stati ricavati sia da studi clinici che da registri già pubblicati, oltre che da un nuovo studio osservazionale prospettico avviato con l'obiettivo di raccogliere nuove informazioni su pazienti affetti da FA trattati con ablazione transcateretere. Allo scopo di fornire una stima del profilo di costo-efficacia legato principalmente alla qualità di vita rilevata presso molteplici coorti di pazienti affetti da FA, tra le assunzioni del modello gli autori hanno stabilito che *a priori* fosse da escludere qualsiasi beneficio derivante dal trattamento ablativo in termini di ictus, scompenso o morte. Si è assunto che la percentuale di successo della prima procedura di ablazione sia del 60% e il modello è stato calibrato su una percentuale di reintervento ablativo del 25% e percentuali di fallimento globale della terapia ablativa del 10%. I costi della terapia farmacologica sono stati desunti in via primaria dal registro FRACTAL⁶¹ e dal sottostudio economico dell'AFFIRM²⁴¹. Il costo procedurale dell'ablazione transcateretere è stato stimato sulla base dei sistemi contabili di alcune strutture ospedaliere americane, integrando i dati con analisi di sensibilità realizzate sulla base di stime più recenti condotte negli Stati Uniti e in Canada^{242,250}. Nello scenario *base-case*, i costi cumulativi dell'ablazione transcateretere e della terapia antiaritmica erano rispettivamente \$26 584 e \$19 898. Oltre i 5 anni, l'aspettativa di vita aggiustata per la qualità della stessa è stata di 3.51 e di 3.38 QALY rispettivamente per l'ablazione transcateretere e per la terapia farmacologica. La costo-efficacia incrementale dell'ablazione transcateretere verso la terapia antiaritmica è risultata di \$51 431 per QALY. I risultati del modello erano sensibili all'orizzonte temporale, al peso relativo delle utilità associate al successo della terapia ablativa rispetto al fallimento di quella farmacologica e al costo della procedura ablativa. Nella prospettiva del sistema sanitario statunitense l'ablazione transcateretere a radiofrequenza (con o senza terapia farmacologica associata), nei pazienti affetti da FA parossistica refrattaria alla terapia farmacologica, è risultata quindi costo-efficace rispetto alla sola terapia farmacologica considerando i benefici in termini di qualità di vita e la possibilità di evitare costi sanitari successivi.

Eckart et al.²⁵¹ hanno condotto un'analisi di costo-utilità confrontando l'ablazione transcateretere a radiofrequenza con la terapia farmacologica nel trattamento dei pazienti con FA persistente o parossistica refrattaria alla terapia antiaritmica. L'analisi è stata sviluppata dal punto di vista della società svedese e nell'orizzonte temporale

dell'intera durata della vita sulla base di un modello decisionale a 1 anno e di uno Markoviano di lungo periodo. All'interno del modello, i pazienti di entrambi i gruppi di trattamento erano a rischio di ictus durante il primo anno. Nel primo anno di trattamento, il modello ha tenuto conto anche del rischio di complicanze procedurali. Alla fine del modello decisionale ad 1 anno i pazienti sono stati classificati in due gruppi, a seconda della presenza o meno di recidive di FA. Nel modello Markoviano di lungo periodo ad ogni ciclo annuale per i due gruppi di pazienti si è tenuto conto del loro rischio di ictus. Sulla base di studi randomizzati di confronto dell'ablazione transcateretere con i farmaci antiaritmici, la probabilità di assenza di recidive di FA a 12 mesi è stata assunta di 0.78 nel gruppo sottoposto ad ablazione e 0.09 nel gruppo trattato con farmaci antiaritmici. La probabilità annua di ictus è stata stimata in 1.5% per entrambi i gruppi. Per i pazienti con recidive di FA è stato utilizzato un decremento di utilità pari a 0.10 mentre per i pazienti che hanno avuto un evento di ictus è stato utilizzato un decremento di utilità di 0.25. Il costo di una procedura di ablazione transcateretere nel modello è stato stimato di \$9860. Nel modello è stata, inoltre, assunta una media di 1.47 procedure per paziente. In una analisi *base-case*, gli autori hanno stimato che i QALY attesi dovrebbero essere 9.46 nel gruppo trattato con ablazione transcateretere e 8.68 nel gruppo in trattamento antiaritmico mentre il costo risulterebbe rispettivamente di \$25 460 e di \$30 440. Pertanto, in questa analisi di costo-efficacia il trattamento ablativo è risultato dominante (meno costi e maggiori QALY attesi) rispetto al trattamento con farmaci antiaritmici. Nell'analisi di sensibilità, gli autori hanno testato l'impatto di diversi tassi annuali di recidive di FA dopo ablazione transcateretere. Il costo per QALY è risultato di \$8828, \$26 460, \$48 310 per tassi annuali di recidive di FA rispettivamente di 5%, 10% e 15%.

Infine, l'analisi economica primaria sviluppata dal CADTH²²³ ha rilevato che la costo-efficacia incrementale dell'ablazione della FA rispetto ai farmaci antiaritmici è di \$59 194 per QALY nei pazienti con FA refrattaria ad almeno un farmaco antiaritmico ed un punteggio CHADS₂ = 2. Pertanto, se la società è disponibile a pagare \$59 194 per QALY, l'ablazione della FA risulta costo-efficace. La probabilità che l'ablazione della FA sia conveniente ad un valore soglia per QALY di \$25 000, \$50 000, \$100 000 e di \$150 000 è stato stimato rispettivamente di 0.03, 0.30, 0.89 e 0.98. Assumendo invece che non ci sia nessuna differenza in termini di utilità tra il ritmo sinusale e la FA, il costo per QALY dell'ablazione della FA diventa \$221 839. Se si assume che ripristinando il normale

ritmo sinusale non si abbia alcun impatto sull'ictus, il costo per QALY dell'ablazione della FA rispetto alla terapia farmacologica è di \$86 129. Tale assunzione, tuttavia, potrebbe non essere coerente con la motivazione clinica del trattamento di FA, evidenziando la prevenzione dell'ictus più del miglioramento della qualità della vita in assenza di ictus²²³. I principali studi economici di costo-efficacia nell'ablazione transcateretere della FA rispetto alla terapia farmacologica, sono illustrati nella Tabella 13.

Tabella 13. Dati della letteratura su costo-efficacia dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale rispetto alla terapia antiaritmica in due diversi orizzonti temporali.

Studio	Costo incrementale per QALY*	
	5 anni	Lifetime
Chan et al. ²⁴² , 2006	€ 8774-21 019	–
McKenna et al. ²⁴⁹ , 2009	€ 23 928-31 870	€ 8917-9086
Reynolds et al. ²⁵⁰ , 2009	€ 37 190	€ <723
Eckard et al. ²⁵² , 2009	–	Ablazione dominante
CADTH ²²³ , 2010	€ 42 229	Ablazione dominante

QALY, anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità.

*i costi riportati nei vari studi sono ricalcolati in Euro al tasso di cambio 2010.

IMPATTO ORGANIZZATIVO DELL'ABLAZIONE TRANSCATERETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI E PERCORSI TERAPEUTICI

Lo studio dei percorsi terapeutici ed organizzativi è parte integrante di una analisi di *Technology Assessment* e rappresenta un elemento fondamentale nella costruzione di un sistema di erogazione delle cure che sia al contempo efficace, efficiente ed eticamente sostenibile. A tal fine, nell'estate del 2009 l'Area Ablazioni dell'AIAC ha strutturato un questionario mirato a raccogliere il consumo delle risorse tipicamente impiegate nell'erogazione di una procedura di ablazione transcateretere della FA.

La survey AIAC

Al questionario, inviato ad 87 centri di elettrofisiologia ed elettrostimolazione, hanno risposto 52 centri (60%). La lista completa dei centri partecipanti e il questionario integrale sono riportati rispettivamente nell'Appendice 1 e 2 del presente report. In riferimento ai volumi di attività registrati nel corso dell'anno 2008 il questionario ha investigato in particolare:

- il numero totale di procedure di elettrofisiologia/elet-

trostimolazione e di procedure di ablazione della FA eseguite presso i centri;

- la diagnostica di laboratorio, strumentale e per immagini utilizzata abitualmente nella fase pre-procedurale dell'ablazione transcateretere della FA;
 - i materiali di consumo standard impiegati per la procedura (cateteri ablatori, cateteri diagnostici, introduttori ed aghi per puntura transettale, cateteri per monitoraggio della temperatura esofagea, ecc.) e l'uso di sistemi di mappaggio elettroanatomico;
 - l'utilizzo del laboratorio di elettrofisiologia con particolare riferimento a tempo di occupazione della sala, personale impiegato, caratteristiche e tipo di anestesia;
 - la durata della degenza media peri- e post-procedura;
 - le attrezzature presenti nel laboratorio di elettrofisiologia;
 - la diagnostica di laboratorio, strumentale e per immagini standard prescritta nei 2 anni successivi alla procedura di ablazione della FA e relativa al follow-up della stessa.
- Nei paragrafi successivi vengono analizzati e discussi singolarmente i risultati della raccolta dati sul consumo di risorse e successivamente vengono illustrati i metodi ed i risultati dell'analisi dei costi.

Analisi del consumo di risorse

Sulla base delle risposte al questionario precedentemente descritto è stata svolta l'analisi del consumo di risorse. Globalmente i 52 centri che hanno risposto al questionario hanno riportato di aver eseguito nel 2008 un totale di 33 745 procedure di elettrofisiologia ed elettrostimolazione, delle quali 4561 (13.52%) erano procedure di ablazione della FA. Inoltre, i centri hanno dichiarato di aver eseguito 27 998 procedure di ablazione della FA, dall'inizio della loro attività. La localizzazione geografica e la rappresentatività dei centri è descritta nella Tabella 14. Le regioni maggiormente rappresentate sono Lombardia, Veneto e Lazio. Le procedure di ablazione della FA effettuate dai vari centri sono in media 88 ± 159 [range 3-1091, mediana 49 e range interquartile 1-3 (25-75%) pari a 22-81] (Figura 2).

Gli esami ed i test eseguiti abitualmente prima di una procedura di ablazione della FA sono riportati nella Tabella 15. Tutti i centri sottopongono il 100% dei pazienti agli esami ematochimici di routine e all'ECG standard, mentre pratiche diverse vengono attuate per gli altri esami indicati nel questionario AIAC. In particolare, l'Holter delle 24h viene prescritto abitualmente da 27 centri, la TC del cuore da 39 centri, la RMN cardiaca da 18 centri (rispettivamente nel 70%, 64% e 62% dei pazienti). Nella Tabella 15 è stata anche riportata la percentuale dei pazienti sottoposti a cia-

Tabella 14. Casistiche dei centri partecipanti alla rilevazione raggruppati per Regione.

Regioni	Centri (n, %)	Procedure FA (n, %)
<i>Totale</i>	52	4561
Lombardia	12 (23.1)	1833 (40.2)
Veneto	8 (15.4)	399 (8.7)
Lazio	6 (11.5)	579 (12.7)
Piemonte	4 (7.7)	635 (13.9)
Campania	4 (7.7)	177 (3.9)
Emilia Romagna	4 (7.7)	176 (3.9)
Puglia	3 (5.8)	206 (4.5)
Trentino	2 (3.8)	44 (1.0)
Umbria	2 (3.8)	246 (5.4)
Abruzzo	1 (1.9)	60 (1.3)
Calabria	1 (1.9)	35 (0.8)
Friuli Venezia Giulia	1 (1.9)	46 (1.0)
Liguria	1 (1.9)	8 (0.2)
Molise	1 (1.9)	20 (0.4)
Sicilia	1 (1.9)	19 (0.4)
Toscana	1 (1.9)	78 (1.7)

FA, fibrillazione atriale.

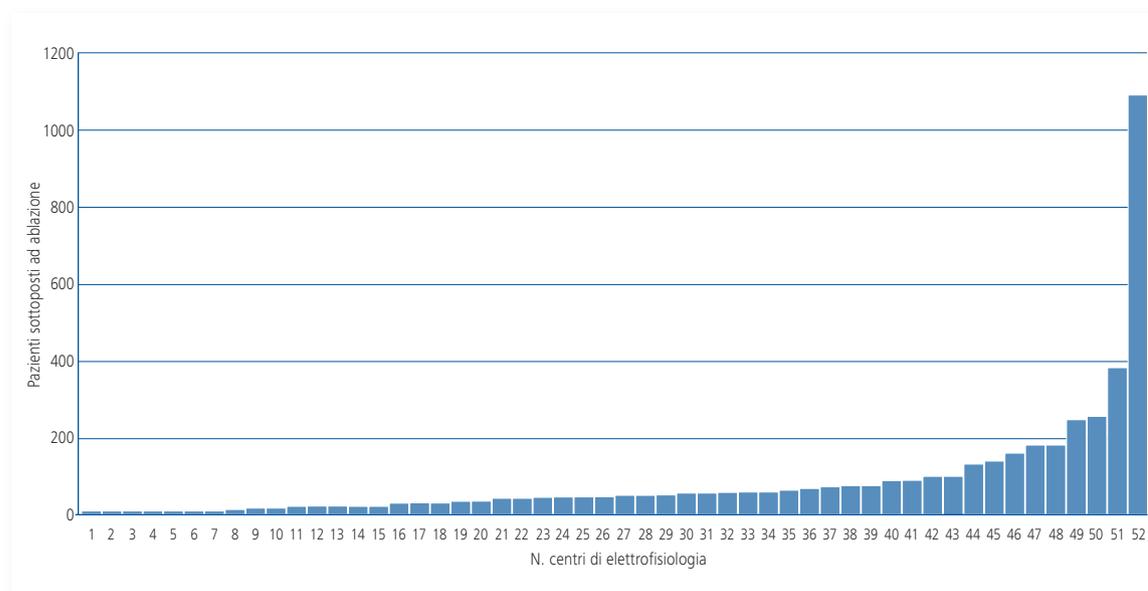
scun esame calcolata su tutta la casistica esaminata, ad esempio se 49 centri riportano di effettuare l'ecocardiogramma transtoracico nel 93% dei loro pazienti, ciò significa che su tutta la popolazione esaminata (4561 sog-

Tabella 15. Esami diagnostici e test standard pre-ablazione.

Esami e test	N. centri	% su procedure dei soli centri che effettuano l'esame	% su tutte le procedure
Routine ematochimica	52	100%	100%
ECG standard	52	100%	100%
Ecocardiografia transesofagea	52	84%	84%
Ecocardiografia transtoracica	49	93%	88%
Holter delle 24h	27	70%	36%
Tomografia computerizzata del cuore	39	64%	48%
Risonanza magnetica del cuore	18	62%	22%

getti trattati con ablazione della FA) l'88% dei pazienti è stato sottoposto a tale esame. Uno schema analogo è stato utilizzato anche per le analisi riportate nelle tabelle successive.

Tra i materiali di consumo utilizzati dai vari centri durante le procedure ablativie quasi tutti i centri utilizzano cateteri ablatori in grado di erogare energia a radiofrequenza (51/52, 98%). La maggior parte di essi utilizza cateteri irrigati (50/52, 96%) e in particolare (37/51, 72%) cateteri irrigati per mappaggio elettroanatomico. Questi ultimi sono stati utilizzati nell'86% delle procedure svolte dai centri che ne fanno uso (61% delle procedure totali). Cateteri irrigati di tipo convenzionale sono utilizzati dal 36% dei centri nell'80% delle procedure da loro svolte

**Figura 2.** Casistiche dei 52 centri partecipanti alla survey AIAC.

(29% delle procedure totali) (Tabella 16). Tra gli altri materiali di consumo, un catetere circolare per il mappaggio delle VP è utilizzato da 40 centri nel 74% dei pazienti trattati. La maggior parte dei centri utilizza inoltre un catetere diagnostico per il seno coronarico preferibilmente a curva fissa. Un ulteriore catetere diagnostico, generalmente quadripolare a curva fissa, è infine utilizzato da 22 centri nel 38% della casistica totale. Aghi e introduttori transtettali vengono impiegati in tutti i centri con una larghissima preferenza per l'ago standard, e per l'introduttore a curva fissa. In media sono utilizzati 1.4 introduttori transtettali per procedura in quanto il 48% dei centri ne utilizza più di uno. Infine, 11 centri utilizzano anche un catetere, quasi sempre multipolare, per il monitoraggio della temperatura esofagea e 23 centri utilizzano l'ICE per guidare la procedura (Tabella 16).

Il tempo medio di utilizzo della sala di elettrofisiologia, il personale impegnato nelle procedure di ablazione della FA, nonché l'uso di analgesia o anestesia generale in corso di procedura e la durata complessiva della degenza dei pazienti sottoposti ad ablazione della FA è riportato nella Tabella 17. I valori medi sono stati calcolati in modo lineare considerando i valori riportati da ciascun centro e quindi non sono influenzate dalle diverse casistiche di pazienti/procedure registrati presso i centri partecipanti. Globalmente la sala di elettrofisiologia risulta occupata per 199 ± 61 min; i medici aritmologi coinvolti nella procedura sono mediamente 2 e 19 centri (37%) hanno nello staff anche un anestesista. Inoltre partecipano alla procedura in media 2 infermieri professionali e nel 70% dei centri anche un tecnico di radiologia. La procedura ablativa viene eseguita in analgesia/anestesia nel 90% dei centri e l'analgesia conscia risulta preferita rispetto all'anestesia generale nel 74% dei casi. Infine, la durata della degenza in regime di ricovero per acuti è in media di 3.4 giorni per paziente.

Per quanto riguarda l'attrezzatura della sala di elettrofisiologia, circa la metà dei centri dispongono di un angiografo fisso e il 98% di essi dispone di uno o più sistemi di mappaggio elettroanatomico (Tabella 18).

Nei 2 anni dopo la procedura ablativa, quasi tutti i centri effettuano visite cardiologiche di controllo con ECG, Holter ed ecocardiogramma. Un numero limitato di centri esegue invece una TC o una RMN cardiaca di controllo per escludere la presenza di stenosi delle VP. Analogamente solo 7 centri riportano l'impiego di *event* o *loop recorder* esterni con durata variabile tra i vari centri, mentre 16 centri riferiscono di impiegare un *loop recorder* impiantabile nel 25% dei casi (8% di tutte le procedure ablative analizzate) (Tabella 19).

Tabella 16. Cateteri e materiale di consumo.

	N. centri	% su procedure dei soli centri che lo impiegano	% su tutte le procedure
<i>Cateteri ablatori</i>			
Con punta 4 mm	4		
Convenzionale	3	47%	3%
Per mappaggio elettroanatomico	1	40%	3%
Con punta 8 mm	5		
Convenzionale	3	47%	3%
Per mappaggio elettroanatomico	3	53%	3%
Irrigati	50		
Convenzionale	19	80%	29%
Per mappaggio elettroanatomico	37	86%	61%
Multielettrodo	9		
A basket per mappaggio ed ablazione delle VP	5	13%	1%
Ad anello o lineari	2	51%	2%
Crioablatori	1	50%	1%
<i>Altri cateteri</i>			
Catetere circolare per mappaggio VP	40		74%
Diametro fisso	16	56%	17%
Diametro variabile	36	83%	57%
Catetere diagnostico per il seno coronarico	44		95%
A curva fissa	29	92%	51%
A curva variabile	29	81%	44%
4 poli	6	70%	8%
10 poli	20	81%	31%
20 poli	5	82%	8%
Altri cateteri diagnostici	24		42%
A curva fissa 4 poli	22	91%	38%
A curva variabile 4 poli	1	100%	2%
A curva variabile 10 poli	1	100%	2%
Ago per transtettale	52		100%
Standard	52	97%	97%
A radiofrequenza	1	40%	3%
Introduttore transtettale	52		100%
A curva fissa	51	98%	96%
A curva variabile	9	21%	4%
Catetere per monitoraggio temperatura esofagea	11		15%
Monopolare	2	55%	2%
Multipolare	9	73%	13%
Catetere per ecografia intracardiaca	23	32%	14%

VP, vene polmonari.

Tabella 17. Tempo medio di utilizzo della sala di elettrofisiologia, personale impegnato, uso di analgesia o anestesia generale in corso di procedura e durata complessiva della degenza dei pazienti sottoposti ad ablazione della fibrillazione atriale.

Utilizzo sala di elettrofisiologia, personale e degenza media	Media (SD)	Min	Max
Durata media della procedura (min)	199 (61)	90	360
N. medici	2.32	1.0	4.0
N. infermieri	1.87	1.0	3.0
N. tecnici di radiologia	0.70	0.0	2.0
N. giornate di degenza	3.36	2.0	7.0

Utilizzo di medici aritmologi ed anestesisti	N. centri	%	Anestesista	
			Sì	No
3 o più medici	18	35%	16	2
2 medici	30	58%	3	27
1 medico	4	7%	0	4

Utilizzo anestesia generale o analgesia	N. centri	% su procedure dei soli centri che la impiegano	% su tutte le procedure
Utilizzo di anestesia/analgesia	47		
Anestesia generale	12	67%	15%
Analgesia conscia	41	93%	74%

Analisi dei costi dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

Metodo di analisi

La ricerca di *costing* è stata realizzata con procedura *bottom-up* ovvero di costruzione del costo delle procedure a partire dalle componenti fondamentali di consumo e raccogliendo i prezzi unitari, per realizzare la necessaria valorizzazione economica.

Le fonti impiegate in questa ricerca di *costing* sono:

- il questionario AIAC sui consumi di risorse relativi alla procedura di ablazione transcateretere della FA precedentemente descritto;
- i dati forniti dalle Amministrazioni e Uffici Controllo Gestione di 4 ospedali individuati come riferimento per la rilevazione dei costi unitari delle risorse, per i quali pure è stato costruito un apposito questionario di rilevazione. I 4 centri sono stati individuati dall'AIAC in base ad un principio di rappresentatività geografica, rispetto alla localizzazione di tutti i centri partecipanti alla *survey*, nonché in base alla disponibilità di dati analitici di costo. Tali centri sono: l'Ospedale dell'Angelo di Mestre-Venezia, l'Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi dell'Università dell'Insubria di Varese, l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa, l'Ospedale San Filippo Neri di Roma. Sulla base del questionario compilato da tali centri sono stati rilevati: i costi unitari relativi a materiale sanitario di consumo, il costo orario

Tabella 18. Attrezzatura della sala di elettrofisiologia.

	N. centri	% sul totale
Apparecchio angiografico fisso	28	54%
Apparecchio angiografico mobile	24	46%
Poligrafo + stimolatore	52	100%
Generatore di radiofrequenza	52	100%
Defibrillatore esterno	52	100%
Sistema di monitoraggio parametri vitali	52	100%
Pompa di infusione (media 2.1/centro)	52	100%
Pompa per ablazione con catetere irrigato	51	98%
Sistema di mappaggio elettroanatomico	51	98%
Apparecchio per monitoraggio ACT	49	94%
Apparecchio per anestesia	35	67%
Ecocardiografo	31	60%
Monitor per temperatura transesofagea	9	17%

ACT, tempo di coagulazione attivato.

pieno di utilizzo della sala di elettrofisiologia, il costo di acquisto delle apparecchiature di sala, il costo aziendale del personale sanitario, il costo giornaliero pieno del reparto di cardiologia per la stima del costo di degenza del paziente.

L'analisi economica è stata condotta su due livelli:

- 1) un percorso "intraospedaliero" che si focalizza sulle

Tabella 19. Esami e test standard postoperatori per paziente in 2 anni di follow-up.

	N. centri	N. esami (media/paziente)	
		Nei centri che lo impiegano	Su tutte le procedure
Visite mediche eseguite nel follow-up	51	4.9	4.8
ECG standard	51	5.3	5.2
Holter delle 24h	50	3.8	3.8
Ecocardiografia transtoracica	47	2.4	2.2
Esami ematochimici	34	3.4	2.2
Loop recorder impiantabile	16	25%	8%
Ecocardiografia transesofagea	8	1.0	0.2
Event recorder	7	NA	NA
Loop recorder esterno	7	NA	NA
Tomografia computerizzata del cuore	5	0.7	0.1
Risonanza magnetica del cuore	4	0.6	0.1

NA, non applicabile.

fasi a carico dell'ospedale comprendendo il ricovero, la diagnostica pre-procedura e la procedura stessa, attuata in sala di elettrofisiologia; 2) un percorso "globale" di gestione complessiva del paziente, che considera, oltre al livello precedente, il follow-up post-procedura a 2 anni (Figura 3). L'output finale si traduce, nel primo caso, in un confronto tra il valore del rimborso a tariffa DRG ed i costi pieni reali per gli ospedali nel dettaglio del percorso di diagnostica-procedura-degenza, il cui valore rappresenta quanto remunerato dal DRG. Invece, nel secondo livello di analisi, è stata valorizzata anche la fase post-procedurale.

Attribuzione dei valori di costo al consumo di risorse

Ai fini di pervenire al costo di produzione delle procedure ablativistiche realizzate presso i centri che hanno partecipato alla *survey* AIAC, ciascuna risorsa identificata nella *survey* è stata valorizzata sulla base dei costi medi ottenuti presso le 4 strutture che hanno anche partecipato alla rilevazione dei costi, oppure quando applicabile, utilizzando tariffe nazionali, secondo *proxy* comunemente usati nella letteratura economica italiana. Di seguito si fornisce una descrizione dettagliata dei metodi impiegati per tale valorizzazione.

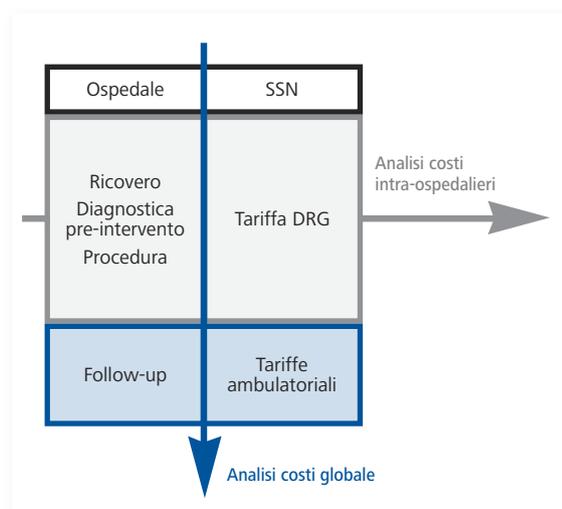


Figura 3. Livelli dell'analisi gestionale ed economica. SSN, Servizio Sanitario Nazionale.

Visite, esami diagnostici, test preoperatori e di follow-up. Le visite, gli esami diagnostici ed i test di laboratorio realizzati durante il ricovero pre-procedura e nel follow-up post-procedura sono stati valorizzati impiegando le tariffe riportate nel Tariffario Ambulatoriale Nazionale²⁵² (Tabelle 20 e 21). Si precisa che l'uso di *event recorder* e *loop recorder* esterni (impiegati nel follow-up post-procedura) non è stato valorizzato in quanto tali dispositivi all'epoca della *survey* non erano ancora rimborsati dal SSN.

Materiali di consumo. Cateteri e altri presidi hanno rappresentato la parte più rilevante della raccolta dei dati di costo svoltasi presso i 4 centri aderenti. I valori raccolti ed esplicitati nella Tabella 22, sono il risultato delle medie algebriche dei valori riportati da ciascun centro. Tali valori sono comprensivi di IVA in quanto l'ospedale rappresenta un consumatore finale e, non ricavando i propri introiti da operazioni soggette a fatturazione, non è soggetto a compensazione IVA.

Costi intraprocedurali. Il costo relativo all'impiego della sala di elettrofisiologia è stato ricavato da uno studio italiano recente²⁵³, utilizzando il dato di costo per la sala di elettrofisiologia (€155/h pari ad €2.58/min) che nell'articolo era riferito al 2005, incrementato dell'aumento dei prezzi al consumo riportato dall'ISTAT (2008-2005 indice 1.069)²⁵⁴, ottenendo un valore di €2.76/min, ovvero €165/h. Si sottolinea che tale valore è al netto dei costi di personale, materiali di consumo ed ammortamento attrezzature che infatti nel nostro studio sono stati analizzati

Tabella 20. Costo unitario per visite ed esami.

Esami e test	Costo (€)
Routine ematochimica pre-procedura*	102.2
Routine ematochimica nel follow-up*	39.3
ECG standard	11.6
Ecocardiografia transesofagea	77.5
Ecocardiografia transtoracica	51.7
Holter delle 24h	62.0
Tomografia computerizzata del cuore	137.9
Risonanza magnetica del cuore	249.5
Visite mediche eseguite nel follow-up	20.7

*la selezione dei singoli esami è stata fornita dal centro di Mestre-Venezia.

separatamente. Tra gli altri costi intraprocedurali è stato considerato anche il costo di un kit sterile per la preparazione del campo operatorio calcolato sulla media dei 4 ospedali partecipanti. Inoltre, per quanto riguarda il costo dell'anestesia generale è stato stimato l'impiego di 1 fiala da 100 ml 1% di propofol (prezzo ospedaliero con IVA €12.35), mentre in caso di analgesia conscia è stato stimato l'impiego di 1 fiala da 5 mg di remifentanil (prezzo ospedaliero con IVA €30.8).

Tempo del personale di sala. Il tempo dedicato dal personale sanitario in sala di elettrofisiologia è stato espresso in termini di costo pieno aziendale per il personale sanitario, a seconda della tipologia del personale dedicato (medico, infermiere professionale, tecnico di radiologia). Il costo del lavoro è stato quindi calcolato come prodotto del tempo impiegato dal personale sanitario durante l'erogazione della procedura di ablazione, per il costo al minuto. I valori riportati nella Tabella 23 sono riferiti alla media dei valori ottenuti sui 4 centri partecipanti alla raccolta dati di costo.

Costo della degenza. Come valore del ricovero in reparto di cardiologia è stato adottato il valore medio ottenuto dai centri partecipanti, pari a €424/giornata. Tale dato appare in linea con il valore pubblicato da Ringborg et al.⁵⁷, pari ad €420/giornata, nella valutazione economica della Euro Heart Survey.

Attrezzatura della sala di elettrofisiologia. Il costo di acquisto delle attrezzature presenti nella sala di elettrofisiologia è stato ricavato dalle medie dei dati forniti dai 4 centri partecipanti alla rilevazione costi. Il costo di acquisto macchina è stato annualizzato utilizzando le

Tabella 21. Costo della routine ematochimica pre- e post-procedura.

	Costo (€)	
	Pre-procedura	Follow-up
<i>Totale</i>	102.22	39.3
Prelievo	2.58	2.58
Esame emocromocitometrico	3.2	3.2
Leucociti	0.98	0.98
Eritrociti	0.98	0.98
Emoglobina	0.98	0.98
Ematocrito	0.77	0.77
Emoglobina corpuscolare media	1.76	1.76
Concentrazione media di emoglobina	1.76	1.76
Piastrine	1.24	1.24
Formula leucocitaria	4.34	4.34
VES	1.81	1.81
Tempo di protrombina (INR)	2.58	2.58
APTT	2.53	2.53
Glucosio	1.29	1.29
Azotemia	1.24	1.24
Creatinina	1.24	1.24
AST (GOT)	1.14	1.14
ALT (GPT)	1.14	1.14
Gamma GT	1.24	1.24
Bilirubina totale	1.55	1.55
Proteine totali	1.24	1.24
Trigliceridi	1.29	–
Colesterolo totale	1.14	–
Colesterolo HDL	1.86	–
Calcio sierico	1.24	1.24
Sodio sierico	1.24	1.24
Potassio sierico	1.24	1.24
Titolo epatite B (CLIA)	12.45	–
HBsAg	8.99	–
Anticorpi anti-HCV	8.78	–
Anticorpi anti-HIV	8.78	–
Esame urine completo	11.31	–
Sedimento urine	8.31	–

quote di ammortamento di legge (8 anni, 12.5% per anno) e successivamente applicato a ciascuno dei 52 centri in base alla sua casistica. Nella Tabella 24 riportiamo il costo medio pesato per procedura calcolato su tutti i centri partecipanti alla *survey*. Si precisa che adottando una scelta conservativa, si è deciso di non attribuire il costo dei sistemi di mappaggio elettroanatomico sui centri che hanno eseguito un numero minore di 30 procedure di

Tabella 22. Costo unitario per materiali di consumo.

Materiale di consumo	Costo (€)
Catetere ablatore	
Con punta 4 mm convenzionale	1267
Con punta 4 mm per mappaggio elettroanatomico	2568
Con punta 8 mm convenzionale	1117
Con punta 8 mm per mappaggio elettroanatomico	2448
Irrigato convenzionale	1356
Irrigato per mappaggio elettroanatomico	2794
A basket per mappaggio ed ablazione VP	3820
Ad anello o lineare	4640
Crioablatore	4200
Catetere circolare per mappaggio delle VP	
Diametro fisso	1332
Diametro variabile	1794
Catetere diagnostico per il seno coronarico	
A curva fissa	378
A curva variabile	558
Altri cateteri diagnostici	311
Ago per puntura transettale	
Standard	368
A radiofrequenza	780
Introduttore transettale	
A curva fissa	143
A curva variabile	540
Catetere per monitoraggio temperatura esofagea	
Monopolare	152
Multipolare	667
Catetere per ecografia intracardiaca	3840

VP, vene polmonari.

Tabella 23. Costo del personale sanitario presente in sala di elettrofisiologia durante le procedure di ablazione transcateretere della fibrillazione atriale.

Tipologia di costo	Costo/minuto (€)
Medici	1.13
Infermieri professionali	0.43
Tecnici di radiologia	0.30

ablazione della FA nell'anno di riferimento (2008). Questa decisione è volta ad evitare di sovrastimare i costi per le strutture che, trovandosi verosimilmente in una fase di introduzione delle procedure ablativie, hanno una casistica più limitata che non consente un ammortamento appropriato. Per lo stesso motivo non è stato attribuito un costo alle apparecchiature fornite in comodato d'uso ai 4 centri di rilevazione dei costi.

Risultati

Nella valutazione economica dei costi della procedura di ablazione della FA sono stati moltiplicati i consumi, ottenuti dalle risposte al questionario di ciascuno dei 52 centri partecipanti alla *survey*, per i costi unitari medi elaborati sui 4 centri campione. Nelle tabelle che seguono i dati di costo delle procedure ablativie vengono riportati secondo due logiche di analisi:

- come analisi delle medie lineari: ove ogni centro rappresenta 1/52 dell'analisi;
- come analisi delle medie pesate: ove ogni centro partecipa alla media dei costi in funzione del numero di procedure di ablazione della FA eseguite nel 2008.

Nelle tabelle che seguono vengono analizzati dettagliatamente i risultati per ciascuno dei raggruppamenti di costo già visti nei paragrafi precedenti (consumo di risorse e costi unitari).

Costo intraospedaliero dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

Esami diagnostici e test preoperatori. Il costo medio per una procedura ablativa relativamente agli esami diagnostici pre-procedura, calcolato come media lineare, ammonta a €367 e risulta di poco inferiore applicando il calcolo della media pesata (€325/procedura) poiché i centri impiegano le varie tipologie di esami e test con lievi differenze. Il costo più significativo è imputabile agli esami ematochimici di routine (28% e 31% rispettivamente sulle due medie considerate), seguiti dall'ecocardiografia transesofagea e dalla TC cardiaca (18% per entrambi gli esami, sulla media lineare) (Tabella 25).

Materiali di consumo. Il costo medio per i materiali di consumo nei centri che hanno partecipato alla *survey* AIAC è complessivamente pari a €5759 (media lineare) e €5694 (media pesata) per procedura. Il dettaglio delle percentuali di costo di ciascuna tipologia di presidio è illustrato nella Tabella 26 e nelle Figure 4-7. La voce di costo più rilevante è costituita dai cateteri ablatori irrigati per mappaggio elettroanatomico che rappresentano circa la metà del costo di tutti i materiali di consumo (€2276 media lineare; €2268 media pesata), seguiti dai cateteri circolari per il mappaggio delle VP che ne rappresentano circa il 20% (€1027 e €730 rispettivamente sulle medie lineare e pesata).

Costi intraprocedurali. La media lineare dei costi relativi all'utilizzo della sala di elettrofisiologia, al personale, al kit sterile per la preparazione del campo operatorio e all'anestesia/analgesia per una procedura di ablazione

Tabella 24. Costo medio dell'attrezzatura della sala di elettrofisiologia.

	Modalità di attribuzione del costo	Valore medio per procedura (€)
Apparecchio angiografico fisso	Sul totale delle procedure eseguite in sala	120.9
Apparecchio angiografico mobile	Sul totale delle procedure eseguite in sala	59.8
Poligrafo + stimolatore	Sul totale delle procedure eseguite in sala	14.7
Generatore di radiofrequenza	In comodato d'uso	–
Defibrillatore esterno	Sul totale delle procedure eseguite in sala	2.8
Pompa di infusione	Sul totale delle ablazioni della FA	23.5
Pompa per ablazione con catetere irrigato	In comodato d'uso	–
Sistema mappaggio elettroanatomico	Sul 58% del totale delle procedure eseguite in sala	105.9
Apparecchio per monitoraggio ACT	Sul totale delle procedure eseguite in sala	5.2
Apparecchio per anestesia	Sul totale delle procedure eseguite in sala	3.3
Ecocardiografo	Sul totale delle procedure eseguite in sala	14.1
Monitor per temperatura transesofagea	In comodato d'uso	–

ACT, tempo di coagulazione attivato; FA, fibrillazione atriale.

della FA è pari ad €1323 (Tabella 27). Questo valore risulta leggermente inferiore considerando la media pesata in quanto riflette la variabilità del tempo di occupazione della sala e di conseguenza del tempo dedicato dal personale. A tal proposito si precisa che nel calcolo del costo del personale si è stimato un tempo impiegato da infermieri e tecnici uguale al tempo di occupazione sala, mentre per i medici il tempo impiegato è considerato pari al 90% dell'occupazione sala (scelta conservativa che riflette la pratica). Analizzando il contributo delle diverse voci di costo rispetto al totale, si evidenzia che i costi più significativi sono dati dall'occupazione sala e dal costo del personale medico, ciascuna delle quali incide per circa il 40% sul costo medio intraprocedurale.

Costo della degenza. Considerato che la degenza in regime di ricovero per acuti varia tra 2 e 7 giorni (media 3.4 giorni per paziente) nei 52 centri partecipanti, il relativo costo medio è pari ad €1422.8 come media lineare, ovvero €1300.0 come media pesata sui centri.

Costo delle attrezzature della sala di elettrofisiologia. Complessivamente la media lineare del costo delle attrezzature utilizzate nella sala di elettrofisiologia è di €584 per procedura mentre quella pesata è di €346 (Tabella 28). Le differenze tra i due valori si spiegano principalmente con la variabilità nel numero di procedure eseguite presso ciascun centro che da un lato influenza il costo/procedura di ciascuna macchina e dall'altro incide diversamente sulla media pesata. Infatti, i centri con maggior numero di procedure hanno un co-

Tabella 25. Costo medio per esami e test pre-procedura.

	Media lineare (€)	%	Media pesata (€)	%
<i>Totale costi esami e test</i>	366.5		325.2	
Routine ematochimica pre-procedura	102.2	28	102.2	30
ECG standard	11.6	3	11.6	4
Ecocardiografia transesofagea	64.7	18	57.1	18
Ecocardiografia transtoracica	45.5	12	38.5	12
Holter 24h	22.6	6	15.0	5
Tomografia computerizzata del cuore	66.0	18	45.2	14
Risonanza magnetica del cuore	53.9	15	55.6	17

sto/macchina per procedura inferiore e dato il loro numero elevato di procedure hanno un'incidenza significativa sulla media pesata.

Costo ospedaliero totale della procedura di ablazione della fibrillazione atriale. La Tabella 29 riporta la sintesi dei costi dettagliatamente esaminati nei paragrafi precedenti e dunque riporta il costo medio delle procedure di ablazione della FA realizzate presso i centri aderenti alla survey AIAC. Il costo complessivo di produzione (ovvero il costo per l'ospedale) di tale procedura è, pertanto, pari ad €9454.5 (media lineare) ovvero ad €8868.4 (media pesata). Come era logico at-

Tabella 26. Costo medio per materiali di consumo.

	Media lineare (€)	%	Media pesata (€)	%
<i>Totale costi materiali di consumo</i>	5758.6		5693.8	
Cateteri ablatori	2776.5	47	2978.3	53
Con punta 4 mm convenzionale	12.2	0	52.9	1
Con punta 4 mm per mappaggio elettroanatomico	64.2	1	97.0	2
Con punta 8 mm convenzionale	23.6	0	217.5	4
Con punta 8 mm per mappaggio elettroanatomico	88.5	2	35.4	1
Irrigato convenzionale	122.3	2	67.2	1
Irrigato per mappaggio elettroanatomico	2275.5	40	2268.4	40
A basket per mappaggio ed ablazione VP	49.2	1	18.8	0
Ad anello o lineari	100.6	2	206.8	4
Crioablatore	40.4	1	14.3	0
Cateteri circolari per mappaggio VP	1256.4	22	938.3	16
Diametro fisso	229.3	4	207.9	4
Diametro variabile	1027.1	18	730.4	13
Cateteri diagnostici per il seno coronarico	438.4	8	452.2	8
A curva fissa	194.1	3	189.7	3
A curva variabile 4 poli	26.7	0	27.6	0
A curva variabile 10 poli	149.5	3	151.2	3
A curva variabile 20 poli	68.1	1	83.7	1
Altri cateteri diagnostici	92.3	2	124.5	2
A curva fissa 4 poli	78.3	1	120.5	2
A curva variabile 10 poli	7.7	0	3.6	0
A curva variabile 4 poli	6.3	0	0.4	0
Aghi per puntura transsettale	363.6	6	363.0	6
Standard	357.6	6	361.5	6
A radiofrequenza	6.0	0	1.5	0
Introduttori transettali	221.3	4	200.9	4
A curva fissa	197.5	3	193.4	3
A curva variabile	23.8	0	7.5	0
Cateteri per monitoraggio temperatura esofagea	87.8	2	100.4	2
Monopolare	3.2	0	2.1	0
Multipolare	84.6	1	98.3	2
Cateteri per ecografia intracardiaca	522.3	9	536.2	9

VP, vene polmonari.

tendersi, la voce di costo più significativa è rappresentata dai materiali di consumo (cateteri ablatori, cateteri diagnostici, aghi, introduttori e altri presidi) il cui peso rispetto al costo totale di procedura è in media di circa il 61% e rimane prevalente anche nella sottoanalisi fatta per le singole Regioni (Figura 8). Le altre voci rilevanti sono la degenza ospedaliera ed i costi intraprocedurali

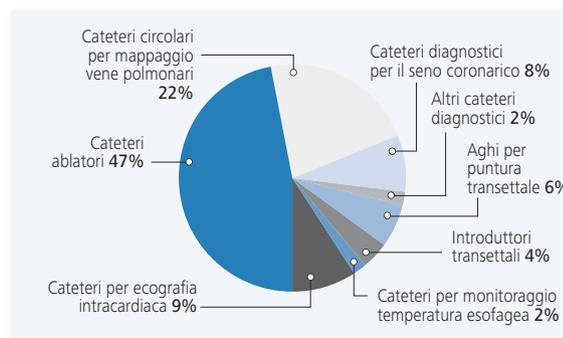


Figura 4. Analisi del costo medio per tipologia di presidio (medie lineari).

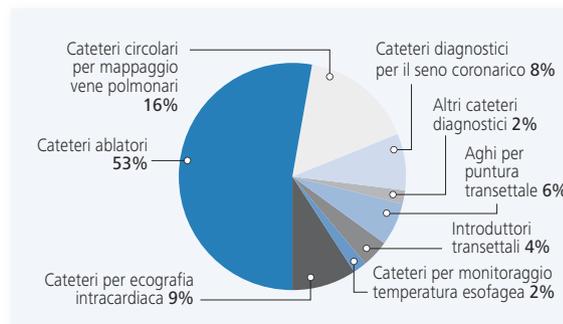


Figura 5. Analisi del costo medio per tipologia di presidio (medie pesate).

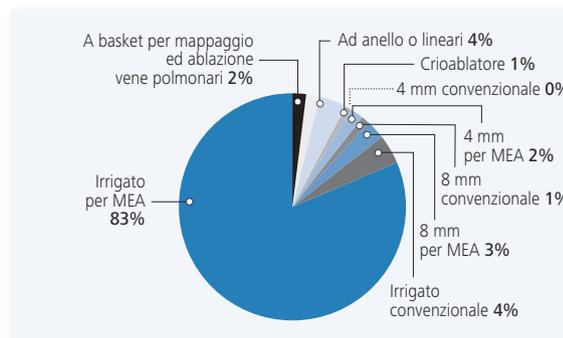


Figura 6. Dettaglio del costo medio per tipologia di catetere ablatore (medie lineari). MEA, mappaggio elettroanatomico.

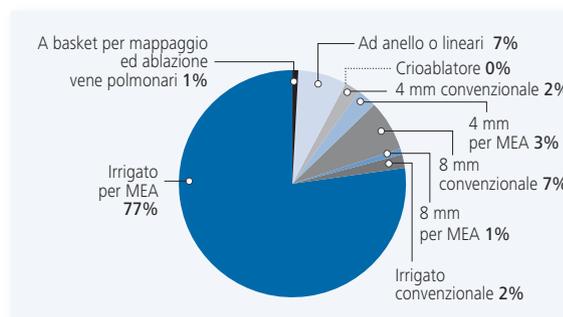


Figura 7. Dettaglio del costo medio per tipologia di catetere ablatore (medie pesate). MEA, mappaggio elettroanatomico.

Tabella 27. Costo medio intraprocedurale.

	Media lineare (€)	%	Media pesata (€)	%
<i>Totale costi intraprocedurali</i>	<i>1322.8</i>		<i>1203.0</i>	
Utilizzo della sala	620.4	47	542.0	45
Occupazione sala	549.1	42	470.7	39
Kit sterile per campo operatorio	71.3	5	71.3	6
Anestesia/analgesia	25.4	2	26.6	2
Anestesia generale	1.9	0	2.2	0
Analgesia conscia	23.5	2	24.4	2
Personale di sala	677.0	51	634.4	53
Medici	471.8	36	449.8	37
Infermieri professionali	163.3	12	143.5	12
Tecnici di radiologia	41.8	3	41.1	3

Tabella 28. Costo medio per procedura delle attrezzature utilizzate nella sala di elettrofisiologia.

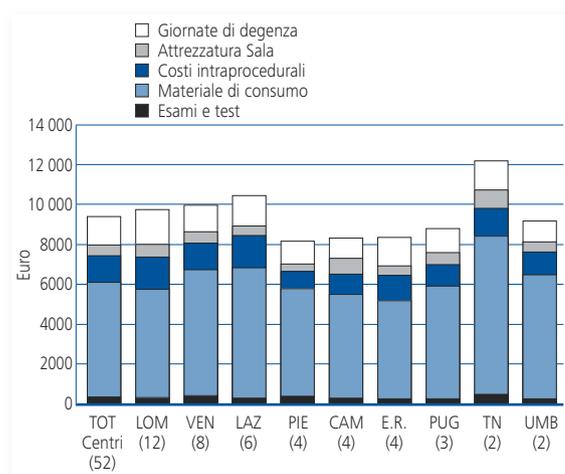
	Media lineare (€)	%	Media pesata (€)	%
<i>Totale costi attrezzatura sala</i>	<i>583.7</i>		<i>346.4</i>	
Angiografo	295.3	50.6	180.8	52
Sistema mappaggio elettroanatomico	149.2	25.6	105.9	31
Pompa di infusione	73.2	12.5	23.5	7
Poligrafo + stimolatore	23.2	4.0	14.5	4
Apparecchio per monitoraggio ACT	21.2	3.6	5.2	1
Ecocardiografo	12.7	2.2	10.5	3
Defibrillatore esterno	4.6	0.8	2.8	1
Apparecchio per anestesia	4.3	0.7	3.3	1

ACT, tempo di coagulazione attivato.

Tabella 29. Costo medio totale della procedura ablativa.

	Media lineare (€)	%	Media pesata (€)	%
<i>Totale costi per procedure ablativa</i>	<i>9454.5</i>		<i>8868.4</i>	
Esami diagnostici e test preoperatori	366.6	3.9	325.1	3.7
Materiale di consumo	5758.6	60.9	5693.9	64.2
Totale costi intraprocedurali	1322.8	14.0	1203.0	13.6
Attrezzatura sala	583.7	6.2	346.4	3.8
Giornate di ricovero per paziente	1422.8	15.0	1300.0	14.7

(occupazione sala e personale) che incidono rispettivamente per il 15% e il 14%. Si nota una certa variabilità inter-regionale tra i costi di produzione della procedura

**Figura 8.** Dettaglio del costo medio per voci di costo nelle singole Regioni.

ablativa. In particolare Lombardia, Veneto, Lazio, Trentino e Umbria hanno costi di produzione superiori alla media di tutti i centri.

Confronto tra costo di produzione e DRG regionali.

Nel SSN italiano il finanziamento delle procedure di ablazione della FA è basato, come per ogni altra attività ospedaliera sulla remunerazione a tariffa DRG, secondo la quale gli ospedali ricevono un importo onnicomprensivo a compensazione di tutti i costi sostenuti nell'erogazione dei servizi, importo che viene fissato dalle Regioni o, in assenza di specifiche normative regionali, dal Tariffario DRG Nazionale. Secondo la versione 19 della ICD-9-CM, in vigore nel 2008, anno di riferimento per la *survey* AIAC, le procedure di ablazione transcateretere della FA ricadono nel DRG 518. Le tariffe previste nel 2008 a compensazione del DRG 518, nelle Regioni i cui centri hanno partecipato alla *survey*, sono riportate nella Tabella 30 ed hanno una remunerazione media di €5376. Tale remunerazione risulta inferiore al costo medio della procedura di ablazione della FA. Infatti, a fronte di un costo medio di procedura (elaborato considerando lo stesso peso per tutti i centri, valore della media lineare) pari ad €9455 il DRG non è sufficiente a remunerare i fattori produttivi e risulta inferiore ad esso di €4079 (Tabella 31). Pertanto, la procedura di ablazione della FA è remunerata dalla tariffa il 43% in meno rispetto ai costi sostenuti dagli ospedali. Analogamente se si considera il valore di costo di produzione medio ottenuto pesando per le casistiche dei vari centri, questo è pari ad €8868 con uno sbilancio rispetto alla tariffa pari ad €3492 ovvero il 35% in meno del costo di produzione.

Tabella 30. Tariffa DRG delle procedure ablativie nelle Regioni con centri partecipanti alla *survey* AIAC.

Regioni	N. centri nella <i>survey</i> AIAC	DRG 518 anno 2008 (€)
<i>Totale</i>	52	
Lombardia	12	5296
Veneto	8	5455
Lazio	6	4848
Piemonte	4	5100
Campania	4	5127
Emilia Romagna	4	5947
Puglia	3	5370
Trentino	2	7092
Umbria	2	5112
Abruzzo	1	4848
Calabria	1	5455
Friuli Venezia Giulia	1	7332
Liguria	1	5728
Molise	1	4848
Sicilia	1	5501
Toscana	1	5267
<i>Valore medio sulle Regioni considerate</i>		5376

Tabella 31. Confronto tra costo medio della procedura di ablazione della fibrillazione atriale e DRG 518.

	Media lineare (€)	Media pesata (€)
DRG 518	5376	5376
Costo di produzione procedura	9455	8868
Delta costo per l'ospedale		
Valore assoluto	-4079	-3492
Valore percentuale	-43%	-35%

Il confronto tra i costi della procedura ablativa e le tariffe DRG per le Regioni rappresentate da 2 o più centri aderenti alla *survey* AIAC mostra che le procedure di ablazione della FA non sono sufficientemente remunerate da nessuna tariffa regionale (Tabella 32, Figura 9). In particolare, la Regione nella quale il costo di produzione è maggiormente sotto-remunerato è il Lazio (-54%), seguita da Lombardia (-46%), Veneto e Umbria (-45%) fino ad arrivare ad un minimo di -29% per l'Emilia Romagna.

Un ulteriore, interessante, livello di valutazione, riguarda l'analisi dei valori medi di costo di produzione e il confronto con i DRG raggruppando i centri partecipanti alla *survey* per numero di procedure di ablazione della FA eseguite nel 2008 (Tabella 33). Su questa base, i centri sono stati suddivisi in tre gruppi a seconda che abbiano ef-

Tabella 32. Confronto tra costo medio della procedura di ablazione della fibrillazione atriale (FA) e DRG 518 nelle singole Regioni.

	Tutti i centri	LOM	VEN	LAZ	PIE	CAM	E.R.	PUG	TN	UMB
N. centri	52	12	8	6	4	4	4	3	2	2
N. procedure totali 2008	33 745	9683	4135	4443	2605	2267	1703	1726	490	1169
N. procedure FA 2008	4561	1833	399	579	635	177	176	206	44	246
costo medio (€)										
<i>Costo totale</i>	9455	9791	9958	10 491	8208	8356	8406	8836	12 203	9211
Esami e test	366	376	421	334	414	342	293	292	520	257
Materiale di consumo	5759	5437	6308	6580	5427	5185	4926	5631	7967	6232
Costi intraprocedurali	1323	1571	1386	1565	815	1010	1229	1110	1339	1198
Attrezzatura sala	584	640	544	493	386	759	474	602	999	464
Giornate di degenza	1423	1767	1299	1519	1166	1060	1484	1201	1378	1060
DRG 518	5376	5296	5455	4848	5100	5127	5947	5370	7092	5112
Delta costo/DRG	-4079	-4495	-4503	-5643	-3107	-3229	-2619	-3460	-3466	-5111
Delta percentuale	-43%	-46%	-45%	-54%	-38%	-39%	-29%	-39%	-42%	-45%

CAM, Campania; E.R., Emilia Romagna; LAZ, Lazio; LOM, Lombardia; PIE, Piemonte; PUG, Puglia; TN, P.A. Trento; UMB, Umbria; VEN, Veneto.

La Tabella mostra nella prima sezione il confronto tra le Regioni in termini di numerosità dei centri e delle casistiche rilevate nel 2008 (numero procedure totali eseguite presso il centro e numero di procedure di FA). La seconda sezione mostra invece il costo medio di procedura (media lineare) calcolato sui centri di ciascuna Regione e comparato con la media di tutti i centri partecipanti (cfr. anche Figura 8). Nelle ultime tre righe della Tabella viene riportato il valore della tariffa regionale relativa al DRG 518, lo scostamento tra questa tariffa e il costo di produzione nonché l'incidenza percentuale della differenza rispetto alla tariffa DRG.

Nella Tabella sono riportate le Regioni con almeno due centri partecipanti alla *survey* AIAC.

Tabella 33. Confronto tra costo medio della procedura ablativa e DRG 518 in base al numero di procedure di ablazione della fibrillazione atriale (FA) eseguite dai centri nell'anno di riferimento.

	Tutti i centri	>150	50-150	<50
N. centri	52	7	19	26
N. procedure totali 2008	33 745	7811	11 808	14 126
N. procedure FA 2008	4561	2492	1442	627
% su totale procedure FA		54.6%	31.6%	13.8%
costo medio (€)				
Costo totale	9455	9084	9024	9869
Esami e test	366	376	328	393
Materiale di consumo	5759	6040	5550	5835
Costi intraprocedurali	1323	1129	1334	1367
Attrezzatura sala	584	267	507	725
Giornate di degenza	1423	1272	1305	1549
DRG 518	5376	5122	5193	5578
Delta costo/DRG	-4079	-3962	-3832	-4291
Delta percentuale	-43%	-44%	-42%	-43%

fettuato meno di 50, tra 50 e 150 ed oltre 150 procedure nell'anno di riferimento. Tale analisi, tuttavia, non mostra una grande diversità nel confronto tra costo totale di procedura e tariffa DRG media, rispetto alla media delle differenze già riscontrata sull'insieme di tutti i centri. Infatti, la variazione percentuale tra delta di costo e DRG oscilla sempre tra 42% e 44% indipendentemente dal numero di procedure. Sembra opportuno segnalare invece le differenze di costo dei vari fattori produttivi, all'interno del costo totale di procedura (Figura 10). In particolare i centri con meno di 50 procedure sembrano ricoverare i pazienti più a lungo (costo degenza €1549 medio/paziente), mentre i centri che hanno svolto tra 50 e 150 procedure hanno costi più bassi, sia complessivi che relativamente al costo del materiale di consumo, anche rispetto ai centri a maggior volume. Questi ultimi hanno il costo più elevato riguardo all'uso dei materiali di consumo (probabilmente per l'utilizzo di materiali a più alta tecnologia) ma registrano valori più bassi dei costi intraprocedurali e di utilizzo delle attrezzature di sala (probabilmente perché grazie ad un numero elevato di procedure sono in grado di realizzare economie di scala).

Costo globale dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

L'analisi del percorso globale del paziente comprende oltre alla fase di diagnostica-procedura-degenza, già analizzata dettagliatamente nelle pagine precedenti, la

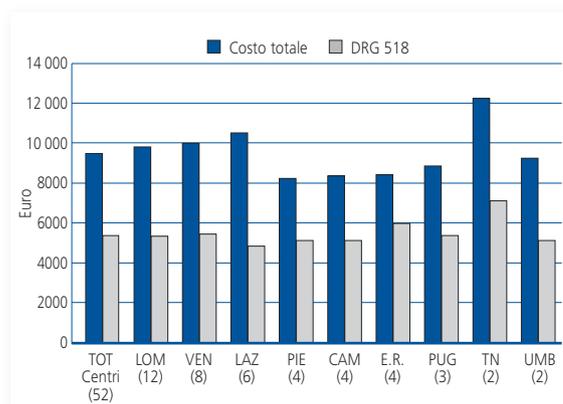


Figura 9. Confronto tra costo di produzione e DRG nelle singole Regioni.

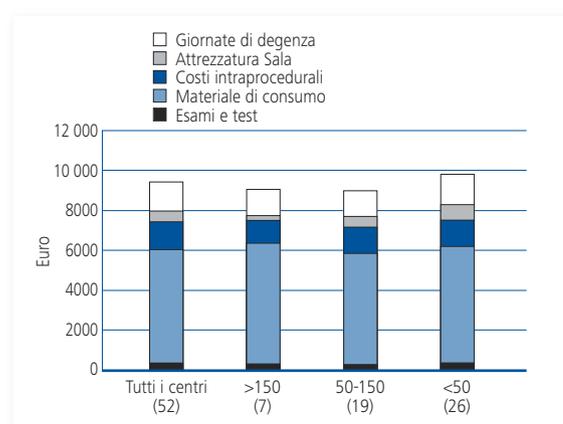


Figura 10. Analisi per voci di costo del costo medio della procedura ablativa in base al numero di procedure di ablazione della fibrillazione atriale eseguite dai centri nell'anno di riferimento.

stima dei costi ospedalieri per le fasi ambulatoriali di follow-up (Figura 3). La valorizzazione del consumo di risorse segue l'approccio già descritto in precedenza e il costo ospedaliero di visite, esami ematochimici di routine e strumentali è stato stimato utilizzando come proxy le tariffe ambulatoriali nazionali.

Visite ed esami diagnostici di follow-up. Il costo medio lineare del follow-up nei 2 anni successivi alla procedura è pari ad €708 ed arriva ad €763 se si considera la media pesata (Tabella 34). Tra le voci di costo più significative si segnalano l'Holter, l'ecocardiogramma transtoracico, le visite mediche, gli esami ematochimici e il loop recorder impiantabile. È interessante notare che, a differenza della maggioranza delle voci di costo precedentemente esaminate, nel caso dei costi di follow-up il valore della media lineare è inferiore al valore dato dalla

Tabella 34. Costo medio per visite ed esami eseguiti nel follow-up (2 anni).

	Media lineare (€)	%	Media pesata (€)	%
<i>Totale costi per visite ed esami</i>	708.0		763.0	
Visite mediche eseguite nel follow-up	98.9	14	104.9	14
Esami ematochimici	86.2	12	124.9	16
ECG standard	60.8	9	63.3	8
Ecocardiografia transesofagea	11.9	1.5	9.6	1.5
Ecocardiografia transtoracica	112.2	16	123.8	16
Holter	234.2	33	230.0	30
Tomografia computerizzata del cuore	9.7	1	7.9	1.5
Risonanza magnetica del cuore	12.1	1.5	7.3	1
Loop recorder impiantabile	82.0	12	91.3	12

media pesata. In particolare questa differenza di costo sembra potersi attribuire agli esami ematochimici ed ai *loop recorder* impiantabili: questo evidentemente riflette le diverse pratiche in atto presso i centri ed in particolare mostra che i centri con più elevato ricorso a queste voci di costo sono anche quelli con le casistiche più ampie che influenzano maggiormente la media pesata.

Il costo medio complessivo di una procedura di ablazione della FA è stato calcolato considerando il costo medio ospedaliero (costo di produzione) della procedura ablativa della FA con l'aggiunta dei costi delle visite ed esami mediamente eseguiti dopo la procedura in un follow-up di 2 anni. Tale costo è rispettivamente di €10 163 o €9632 a seconda se si considera la media lineare o pesata sulle casistiche dei centri (Tabella 35). La voce di costo relativa al follow-up appare modesta ed in-

Tabella 35. Costo medio globale dell'ablazione transcaterere della fibrillazione atriale (intraospedaliero + follow-up).

	Media lineare (€)	%	Media pesata (€)	%
<i>Costo globale</i>	10 163		9631	
Costo della procedura	9455	93	8868	92
Costo del follow-up	708	7	763	8

cide solo per il 7-8% sui costi globali di gestione. Inoltre, la scarsa variabilità degli esami e visite di follow-up tra i centri, fa sì che le reali differenze tra di essi, sia nell'analisi a livello regionale (Tabella 36) che per quella sul numero di procedure (Tabella 37), restano sostanzialmente in linea con quanto già visto a livello di costi intraospedalieri della procedura. In questa analisi comprensiva del follow-up il confronto con le tariffe non è necessario in quanto la valorizzazione delle voci che costituiscono il follow-up è stata di fatto operata tramite le tariffe ambulatoriali e quindi un eventuale confronto tariffario (tariffe DRG + tariffe ambulatoriali vs costo di produzione ospedaliero + tariffe ambulatoriali) non aggiungerebbe ulteriori elementi alle considerazioni già espresse nella sezione relativa ai costi intraospedalieri.

IMPATTO DELL'ABLAZIONE TRANSCATERERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE SUI COSTI: ANALISI BUDGET IMPACT

Al fine di quantificare l'impatto economico delle diverse strategie di trattamento della FA sul budget di spesa del SSN abbiamo sviluppato un'analisi sul costo della malattia sulla base delle previsioni statistiche, relative alla popolazione italiana, elaborate dall'ISTAT per il periodo 2007-2051. Inoltre, sulla base dei dati pubblicati

Tabella 36. Costo globale della procedura di ablazione della fibrillazione atriale (FA) nelle diverse Regioni.

	Tutti i centri	LOM	VEN	LAZ	PIE	CAM	E.R.	PUG	TN	UMB
N. centri	52	12	8	6	4	4	4	3	2	2
N. procedure totali 2008	33 745	9683	4135	4443	2605	2267	1703	1726	490	1169
N. procedure FA 2008	4561	1833	399	579	635	177	176	206	44	246
	costo medio (€)									
<i>Costo globale</i>	10 163	10 513	10 669	11 153	9119	8942	9099	9325	13 057	10 062
Costo della procedura	9455	9791	9958	10 491	8207	8356	8407	8836	12 203	9212
Costo del follow-up	708	722	711	662	912	586	692	489	854	850

CAM, Campania; E.R., Emilia Romagna; LAZ, Lazio; LOM, Lombardia; PIE, Piemonte; PUG, Puglia; TN, P.A. Trento; UMB, Umbria; VEN, Veneto. Nella Tabella sono riportate le Regioni con almeno due centri partecipanti alla survey AIAC.

Tabella 37. Costo globale della procedura di ablazione della fibrillazione atriale (FA) in base al volume di procedure dei centri.

	Tutti i centri	>150	50-150	<50
N. centri	52	7	19	26
N. procedure totali 2008	33 745	7811	11 808	14 126
N. procedure FA 2008	4561	2492	1442	627
% su totale procedure FA		54.6%	31.6%	13.8%
	costo medio (€)			
Costo globale	10 163	9978	9713	10 568
Costo della procedura	9455	9084	9025	9896
Costo del follow-up	708	894	688	672

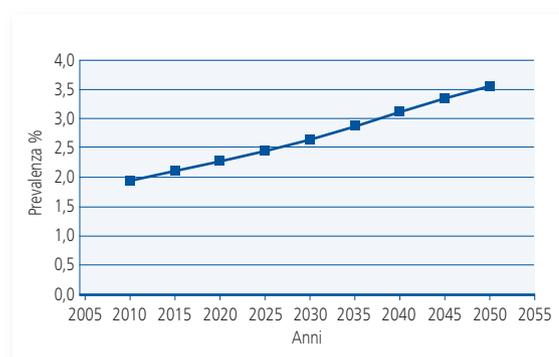
relativi alla prevalenza della FA, al costo della malattia e all'efficacia clinica del trattamento ablativo, abbiamo calcolato l'impatto attuale e futuro sul budget di spesa del SSN di un adeguamento tariffario al costo medio effettivo della procedura ablativa.

Prevalenza della fibrillazione atriale in Italia

Il calcolo della prevalenza della FA in Italia è stato basato sulle percentuali riportate dallo studio Rotterdam, condotto su 10 275 abitanti di età ≥ 55 anni¹¹. Tali dati, anche se relativi all'Olanda, si presumono applicabili anche ad altri paesi europei come accaduto per altri studi di prevalenza⁵⁴. Lo studio di Heeringa et al.¹¹, oltre a fornire dati piuttosto recenti, ha il vantaggio di fornire informazioni dettagliate per sesso e fascia di età con intervalli di 5 anni partendo dai 55-59 fino ad oltre 85 anni.

Al fine di calcolare il numero di pazienti affetti da FA in Italia, si è provveduto a ricostruire le previsioni demografiche fornite dall'ISTAT per le fasce di età relative ai tassi di prevalenza della malattia indicati nello studio Rotterdam. Le previsioni demografiche dell'ISTAT sono usualmente realizzate in ragione di standard metodologici internazionalmente riconosciuti, ricorrendo al cosiddetto modello per componenti (*cohort component model*). Secondo tale metodo la popolazione, tenuto conto del naturale processo di avanzamento dell'età, si modifica da 1 anno al successivo aggiungendo le nascite, sottraendo i decessi, aggiungendo i movimenti migratori in entrata e, infine, sottraendo quelli in uscita. Le previsioni vengono poi aggiornate periodicamente rivedendo e/o riformulando le ipotesi evolutive sottostanti la fecondità, la sopravvivenza e la migratorietà. Le previsioni ISTAT sono articolate secondo tre distinti scenari e la popolazione base di riferimento è quella ri-

levata dalla fonte "Popolazione residente comunale per sesso, anno di nascita e stato civile (Posas)" al 1° gennaio 2007. Il primo scenario, lo scenario centrale, fornisce un set di stime puntuali ritenute "verosimili" le quali, costruite in base alle recenti tendenze demografiche, sono quelle verso cui si orientano principalmente gli utilizzatori. Tale scenario è quello che noi abbiamo utilizzato nello sviluppo dell'analisi di impatto della malattia in Italia tra il 2011 e il 2051, applicando i dati di prevalenza per fasce di età risultanti dalla pubblicazione di Heeringa et al.¹¹. Accanto a questo scenario considerato più "probabile", l'ISTAT ha costruito due scenari alternativi che hanno il ruolo di disegnare il campo dell'incertezza futura. Tali scenari, denominati rispettivamente scenario basso e scenario alto, sono impostati definendo una diversa evoluzione per ciascuna componente demografica rispetto allo scenario centrale. Le due varianti tracciano idealmente un percorso alternativo, dove ciascuna componente apporterà maggiore (scenario alto) o minore (scenario basso) consistenza alla popolazione. Per lo scenario alto ciò significa fecondità, sopravvivenza e flussi migratori (interni e con l'estero) più sostenuti, mentre nello scenario basso vale esattamente l'opposto. Tanto il primo quanto il secondo sono da intendersi soltanto come alternative "plausibili". A nessuno dei due, infatti, può essere attribuito il significato di limite potenziale (superiore o inferiore) allo sviluppo della popolazione in futuro. Dal suddetto calcolo emerge un *trend* di crescita dei pazienti affetti da FA nei prossimi 50 anni (Figura 11). Tale aumento è attribuibile principalmente all'invecchiamento della popolazione italiana, che secondo le previsioni ISTAT tenderà a concentrarsi prevalentemente nelle fasce di età nelle quali la prevalenza della malattia è maggiore (Figura 12). Per il 2011 questo si traduce in una stima di 1 192 254 pazienti affetti da FA in Italia

**Figura 11.** Prevalenza della fibrillazione atriale in Italia per milione di abitanti.

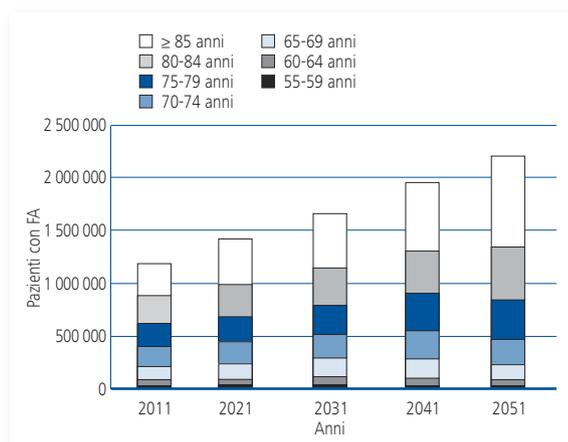


Figura 12. Prevalenza della fibrillazione atriale (FA) in Italia nelle diverse fasce di età e nei diversi decenni.

con un tasso di prevalenza nella popolazione generale dell'1.97%. Applicando lo stesso tasso di prevalenza alla struttura della popolazione prevista dallo scenario centrale ISTAT per il 2021, il numero totale di pazienti affetti da FA sale a 1 418 534 con un aumento di 226 280 unità e un indice di prevalenza di 2.3%. Sebbene nel decennio 2011-2021 sia prevedibile un aumento della popolazione generale di poco superiore al 2%, si prevede un aumento dei pazienti affetti da FA del 19%

Costo della fibrillazione atriale in Italia

Sulla base della prevalenza della FA, abbiamo stimato il costo annuale della FA in Italia nel periodo 2007-2051 assumendo come costo medio per paziente €3225 all'anno in base ai dati di costo risultanti dalla Euro Heart Survey⁵⁷. Questa cifra comprende oltre alle spese di ospedalizzazione e di cura a carico del sistema sanitario, anche i costi indiretti dovuti alla perdita di produttività per le assenze dal lavoro (Tabella 40). Poiché nella Euro Heart Survey la percentuale di trattamento della FA mediante ablazione transcateretere era molto bassa, abbiamo utilizzato tale stima di spesa come riferimento per la stima del costo del percorso "tradizionale" di trattamento della FA in Italia (trattamento farmacologico). Le voci di spesa incluse nella Euro Heart Survey sono, infatti, quelle relative alla terapia medica, ai ricoveri ospedalieri, alle visite mediche, ai trattamenti farmacologici e alla perdita di tempo lavorativo. Moltiplicando tale stima di costo per la prevalenza della malattia nelle diverse fasce di età della popolazione si ottiene una stima di costo della malattia per l'Italia basata sugli approcci terapeutici della Euro Heart Survey. Sulla base di tali dati, i pazienti con FA determineranno nel 2011 un costo per il SSN italiano di €3 845 020 511 (Tabella 41). Il costo stimato per il 2021 è di €4.574 miliardi, per poi aumentare costantemente portandosi a €5.369 miliardi nel 2031 e €7.096 miliardi nel 2051. A seguito della crescente

Tabella 38. Previsioni di popolazione e pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) in Italia in varie fasce di età.

Età (anni)	Popolazione italiana					Prevalenza FA (%)	N. pazienti con FA				
	2011	2021	2031	2041	2051		2011	2021	2031	2041	2051
55-59	3 714 610	4 710 457	4 813 096	3 843 489	3 593 178	0.7	26 002	32 973	33 692	26 904	25 152
60-64	3 815 181	4 005 263	4 801 497	4 196 544	3 636 034	1.7	64 858	68 089	81 625	71 341	61 813
65-69	3 045 131	3 520 074	4 498 131	4 633 189	3 733 189	4.0	121 805	140 803	179 925	185 328	149 327
70-74	3 085 299	3 451 837	3 687 660	4 472 028	3 951 576	6.0	185 118	207 110	221 260	268 322	237 095
75-79	2 524 660	2 557 450	3 038 507	3 963 404	4 144 782	9.0	227 219	230 171	273 466	356 706	373 030
80-84	1 947 783	2 276 051	2 652 205	2 941 603	3 655 219	13.5	262 951	307 267	358 048	397 116	493 455
≥85	1 709 555	2 427 646	2 903 393	3 675 619	4 835 515	17.8	304 301	432 121	516 804	654 260	860 722
Totale	60 468 034	61 706 810	62 157 325	62 225 183	61 611 498		1 192 254	1 418 534	1 664 820	1 959 977	2 200 594
Scostamento		2.0%	0.7%	0.1%	-1.0%			19.0%	17.4%	17.7%	12.3%
Prevalenza sulla popolazione generale							1.97%	2.30%	2.68%	3.15%	3.57%

(Tabella 38). Nella Tabella 39 infine abbiamo confrontato le percentuali di crescita della popolazione generale nei decenni con quelle della prevalenza della malattia per cui nonostante la riduzione della popolazione generale si osserva una crescita percentuale della prevalenza della FA.

Tabella 39. Confronto tra crescita della popolazione italiana e prevalenza della fibrillazione atriale (FA).

	2011-2021	2021-2031	2031-2041	2041-2051
Crescita popolazione italiana	2.0%	0.7%	0.1%	-1.0%
Prevalenza FA	2.30%	2.68%	3.15%	3.57%

Tabella 40. Costi annuali medi (deviazione standard) stimati per l'Italia e divisi per le diverse voci di costo considerate.

Risorsa	Italia (n=645)
Diagnostica	147 (223)
Interventi	851 (2441)
Farmaci	199 (311)
Visite	44 (88)
Ricoveri	1778 (4075)
Produttività	206 (1395)
Totale per anno	3225 (5975)

Tutti i costi sono espressi in Euro anno 2006.
Modificata da Ringborg et al.⁵⁷.

pagante il costo medio di produzione della procedura ablativa rilevato dalla *survey* AIAC precedentemente descritta. Si è cioè ipotizzato un adeguamento tariffario dell'attuale DRG nazionale al costo pieno della procedura. Come precedentemente descritto, il rimborso della procedura di ablazione della FA in Italia è, infatti, fortemente sottostimato rispetto al costo effettivo e, dato il crescente peso del rimborso a prestazione rispetto a logiche di finanziamento a "global budget", per i centri di elettrofisiologia italiani risulta particolarmente critico l'allineamento del DRG al costo pieno della procedura.

L'AIAC ha elaborato quindi un modello economico per calcolare l'impatto attuale e futuro sul budget di spesa del SSN di un congruo adeguamento tariffario

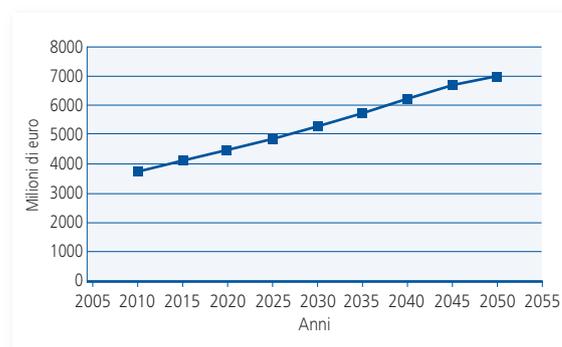
Tabella 41. Stima del costo del trattamento farmacologico della fibrillazione atriale in Italia nei prossimi 50 anni calcolata per fasce di età.

Età (anni)	Costo della malattia in Italia (€)				
	2011	2021	2031	2041	2051
55-59	83 857 321	106 338 567	108 655 642	86 766 764	81 115 993
60-64	209 167 298	219 588 544	263 242 073	230 075 525	199 345 564
65-69	392 821 899	454 089 546	580 258 899	597 681 381	481 581 381
70-74	597 005 357	667 930 460	713 562 210	865 337 418	764 629 956
75-79	732 782 565	742 299 863	881 926 657	1 150 378 011	1 203 022 976
80-84	848 016 024	990 935 704	1 154 703 752	1 280 700 406	1 591 390 972
≥85	981 370 048	1 393 590 186	1 666 692 752	2 109 989 087	2 775 827 386
Totale	3 845 020 512	4 574 772 870	5 369 041 985	6 320 928 592	7 096 914 228

prevalenza della FA, il SSN sarebbe dunque di fronte ad un incremento dei costi per il trattamento tradizionale di tale aritmia di circa €700 milioni nel primo decennio, con un *trend* mediamente crescente, il cui incremento ammonta a circa €70-80 milioni all'anno (Figura 13). Va sottolineato, inoltre, che questa analisi di costo, oltre ad essere riferita fondamentalmente al trattamento dell'aritmia con farmaci antiaritmici, è basata su dati del 2003. L'AIAC ha considerato quindi l'impatto sul budget di spesa del SSN di un ricorso più significativo dell'ablazione transcateretere come strategia terapeutica.

Modello di budget impact di una strategia di adeguamento tariffario della procedura di ablazione transcateretere della fibrillazione atriale in Italia

Per definire l'impatto di bilancio dell'ablazione transcateretere della FA rispetto al trattamento farmacologico, abbiamo considerato come costo a carico del terzo

**Figura 13.** Trend di spesa per il trattamento della fibrillazione atriale a carico del Servizio Sanitario Nazionale nel periodo 2011-2051.

della procedura, tenendo conto anche dell'impatto che l'aggiornamento del rimborso potrebbe avere sul numero di prestazioni erogate. L'adeguamento tariffario al costo pieno effettivo della procedura è stato infatti assunto come condizione che permetterebbe l'incremento

del numero di procedure secondo due scenari alternativi, rispettivamente del 5% (ipotesi di incremento modesto) e del 10% (ipotesi di incremento massimo, che necessiterebbe per realizzarsi di incrementi della dotazione infrastrutturale e soprattutto di un adeguato supporto formativo per addestrare nuovi operatori a svolgere tali procedure complesse in modo appropriato).

L'impatto sul budget di spesa del terzo pagante è stato inoltre calcolato considerando i dati della letteratura clinica e le valutazioni delle principali agenzie di HTA internazionali. Si è proceduto a stimare i costi e i risparmi per il SSN derivanti dall'attuale situazione (DRG attuale e volumi di prestazioni invariati) rispetto all'ipotesi alternativa di adeguamento tariffario e incremento dei volumi di prestazioni ablative considerando nel modello economico le seguenti ipotesi (Tabella 42):

- adeguamento tariffario al costo pieno della procedura, valorizzato secondo le due medie di costo (lineare o pesata) risultanti dalla *survey* AIAC, a partire dal 2011. Secondo tale ipotesi il rimborso della procedura dovrebbe essere incrementato rispettivamente di €4079 o di €3492, passando dall'importo medio attuale di €5376 a €9455 o €8868 a seconda che si consideri la media lineare o pesata di costo;
- incremento annuale del numero di procedure a partire dal 2011 compreso tra il 5% (scenario 1) e il 10% (scenario 2);
- coerentemente con i dati della letteratura, utilizzati anche nel report di HTA del CADTH, il nostro modello

assume un tasso di efficacia per il trattamento ablativo del 76% in media con 1.3 procedure per paziente. Nei pazienti trattati con successo, è stata considerata una probabilità di ricorrenza della FA negli anni successivi al primo del 3.4% per anno^{211,223};

- il costo del follow-up della popolazione soggetta a trattamento ablativo è di €354 (media lineare) o di €381.5 (media pesata)/anno nei primi 2 anni. Nel caso di efficacia del trattamento ablativo, si è assunto che i costi incrementali di follow-up siano sostanzialmente nulli dopo il secondo anno;
- il costo complessivo per il trattamento ablativo a carico del SSN nei diversi anni è stato calcolato moltiplicando il numero di pazienti trattati con ablazione per il costo pieno della procedura (media pesata e lineare di costo della procedura ablativa della *survey* AIAC);
- nel modello il costo complessivamente sostenuto dal SSN per il trattamento della FA è dato, nei diversi anni, dal costo della malattia come risultante dalla Euro Heart Survey moltiplicato per i pazienti che hanno seguito terapia standard, ai quali si sommano i costi per il trattamento ablativo (comprensivi dei costi di follow-up) della popolazione sottoposta ad ablazione transcateretere;
- l'impatto di budget annuale e cumulativo per ogni scenario è stato calcolato deducendo dai costi totali di trattamento della FA i costi cessanti, cioè quei costi evitati grazie alle ablazioni effettuate con successo nell'anno in corso e negli anni precedenti;

Tabella 42. Ipotesi applicate al modello di analisi *budget impact*.

Variabile	Valore	Commento/Referenza
DRG 518	€ 5376	Media Nazionale DRG 518
Costo medio dell'ablazione transcateretere della FA	€ 9455 € 8868	Costo di produzione procedura ablativa/Survey AIAC Media lineare Media pesata
Costo follow-up primo anno	€ 354.0 € 381.5	Costo del follow-up/Survey AIAC Media lineare Media pesata
Costo follow-up secondo anno	€ 354.0 € 381.5	Costo del follow-up/Survey AIAC Media lineare Media pesata
Costo paziente con FA/anno	€ 3225	Costo anno 2006/Ringborg et al. ⁵⁷
Successo procedurale dell'ablazione transcateretere della FA	76%	Revisione sistematica relativa ai trial clinici randomizzati ²²²
N. medio di procedure per paziente	1.30	Cappato et al. ²²⁸
Incremento medio annuo prestazioni nel decennio 2011-2020	5-10%	Stima AIAC
Probabilità di ricorrenza annuale di FA dopo il primo anno da ablazione efficace	3.4%	Rodgers et al. ²¹¹ , CADTH ²²³

FA, fibrillazione atriale.

- i pazienti per i quali il trattamento ablativo risulta efficace escono dalle stime di prevalenza di FA della popolazione generale in quanto ritenuti curati;
- gli insuccessi procedurali e le recidive tardive di FA determinano il reinserimento dei pazienti nella stima di prevalenza della malattia, generando in tal modo degli aggravati di costo per il SSN. In particolare, si è assunto che essi determinino un assorbimento di risorse economiche come nella popolazione italiana osservata da Ringborg et al.⁵⁷ senza tener conto di eventuali riduzioni del *burden* aritmico. Va infatti notato che nelle stime di successo applicate è stata utilizzata come definizione di successo l'assenza di recidive aritmiche di durata >30-60 s. Nel ripercorrere i principali passaggi dell'analisi, la Tabella 43 descrive l'impatto di spesa per il SSN nel 2010 come conseguenza del percorso tradizionale di trattamento della malattia (farmaci) e del percorso ablativo, valorizzato secondo le due medie di costo (lineare e ponderato) della procedura derivate dalla *survey* AIAC. Secondo la *survey* AIAC, nel 2008 sono state effettuate circa 4500 procedure e tale numero è stato ipotizzato costante fino al 2010. Tali procedure ablative, valorizzate sulla base della tariffa media del DRG 518, avrebbero comportato un esborso per il SSN di €24 192 000, al quale si dovrebbe aggiungere una spesa di follow-up di €1 716 750, per un esborso complessivo di €25 908 750 per il trattamento

ablativo. Considerando un successo procedurale del 76% con una media di 1.3 procedure per paziente, il SSN avrebbe evitato, però, di spendere €8 823 600€ legati al percorso terapeutico tradizionale. Complessivamente quindi il trattamento ablativo nel 2010 comporterebbe un esborso aggiuntivo di circa €17 milioni a carico del SSN rispetto al trattamento "tradizionale". Un eventuale adeguamento tariffario della procedura di ablazione della FA comporterebbe un aumento di spesa per trattamento ablativo di quasi €21.5 milioni, compensati però da una riduzione di spesa di €17.1 milioni dovuto ai successi procedurali dell'anno in corso e dell'anno precedente (al netto delle recidive tardive) (Tabella 44). Il modello infatti tiene conto del fatto che l'ablazione, ripristinando il ritmo sinusale, ha un effetto curativo sulla FA ed interrompe una serie di costi sanitari quali ospedalizzazioni ed accessi al Pronto Soccorso che hanno un impatto significativo sull'incremento della spesa relativa a questa patologia. A partire dall'anno successivo a quello nel quale si effettua l'ablazione, l'esborso economico iniziale verrà gradualmente assorbito sotto forma di spese cessanti per il trattamento della FA a carico del SSN conseguenti ai minori costi per il trattamento farmacologico ed alla riduzione delle ospedalizzazioni per recidive di FA dei pazienti ablati. Ipotizzando invece che a causa dell'incremento di rimborso si verifichi un incremento del 10% del numero an-

Tabella 43. Impatto di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel 2010 come conseguenza del trattamento tradizionale e di quello ablativo.

	Media lineare (anno 2010)	Media pesata (anno 2010)
Prevalenza pazienti con FA (n)	1 167 367	
Costi sanitari diretti annuali per trattare la FA (€)	3 764 759 730	
Incremento di spesa per il SSN per FA (2010 vs 2009) (€)	79 733 339	
N. procedure effettuate nell'anno (Survey AIAC)	4500	
N. pazienti ablati all'anno	3462	
Costo della procedura ablativa (DRG 518) (€)	24 192 000	
Costo follow-up (€)	1 593 000	1 716 750
<i>Totale costo trattamento ablativo + follow-up (€)</i>	<i>25 785 000</i>	<i>25 908 750</i>
Successi procedurali nell'anno	2631	2631
Successi procedurali cumulativi	2631	2631
Costi cessanti dovuti ai successi procedurali del trattamento ablativo nell'anno (€)	8 484 231	8 484 231
Successi procedurali cumulativi al netto delle recidive tardive	2631	2631
<i>Costo annuale totale per FA con trattamento ablativo (€)</i>	<i>3 782 060 499</i>	<i>3 782 184 249</i>
Risparmi netti per il SSN come conseguenza del trattamento ablativo (€)	-17 300 769	-17 424 519

FA, fibrillazione atriale.

nuo di procedure (scenario 2), nel 2011 il SSN dovrebbe sostenere un aumento di spesa per trattamento ablativo di €23.7 milioni, compensati da una riduzione di spesa di €17.5 milioni associata ai percorsi di cura tradizionali (Tabella 45). Tuttavia, anche considerando un incremento annuo del numero di procedure effettuate nei centri italiani

del 10%, l'incremento di spesa annuale per il trattamento della FA viene ad essere "frenato" grazie al trattamento ablativo (Tabella 46). Questo *trend* di contenimento della spesa sanitaria grazie al trattamento ablativo si mostra inoltre crescente nei diversi decenni. Infatti, ad un tasso annuale di incremento delle procedure del 10%, dopo un

Tabella 44. Impatto di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel 2011 come conseguenza del trattamento tradizionale e di quello ablativo considerando un adeguamento tariffario al costo medio della procedura ed un tasso di crescita del numero di procedure al 5% per anno.

	Media lineare (anno 2011)	Media pesata (anno 2011)
Prevalenza pazienti con FA (n)	1 192 254	
Costi sanitari diretti annuali per trattare la FA (€)	3 845 020 511	
Incremento annuo di spesa per il SSN per gestione pazienti con FA (€)	80 260 781	
Incremento annuo di spesa per il SSN per gestione pazienti con FA (%)	2.13	
N. procedure effettuate nell'anno	4725	
N. pazienti ablati all'anno	3635	
Costo della procedura ablativa (Survey AIAC) (€)	44 674 875	
Costo follow-up (€)	2 603 942	2 806 226
<i>Totale costo trattamento ablativo + follow-up (€)</i>	<i>47 278 817</i>	<i>44 707 526</i>
Successi procedurali nell'anno	2762	2762
Successi procedurali cumulativi	5393	5393
Ricorrenze tardive nell'anno	88	88
Costi cessanti per successi procedurali del trattamento ablativo nell'anno (€)	17 108 451	17 108 451
Successi procedurali cumulativi al netto delle recidive tardive	5305	5305
<i>Costo annuale totale per FA con trattamento ablativo (€)</i>	<i>3 875 190 877</i>	<i>3 872 619 586</i>
Risparmi netti per il SSN come conseguenza del trattamento ablativo (€)	-30 454 588	-27 883 296

FA, fibrillazione atriale.

Tabella 45. Impatto di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel 2011 come conseguenza del trattamento tradizionale e di quello ablativo considerando un adeguamento tariffario al costo medio della procedura ed un tasso di crescita del numero di procedure al 10% per anno.

	Media lineare (anno 2011)	Media pesata (anno 2011)
Costo follow-up (€)	2 683 592	2 892 063
<i>Totale costo trattamento ablativo + follow-up (€)</i>	<i>49 485 842</i>	<i>46 788 663</i>
Successi procedurali nell'anno	2894	2894
Successi procedurali cumulativi	5525	5525
Ricorrenze tardive nell'anno	88	88
Costi cessanti per successi procedurali del trattamento ablativo nell'anno (€)	17 532 663	17 532 663
Successi procedurali cumulativi al netto delle recidive tardive	5436	5436
<i>Costo annuale totale per FA con trattamento ablativo (€)</i>	<i>3 876 973 690</i>	<i>3 874 276 512</i>
Risparmi netti per il SSN come conseguenza del trattamento ablativo (€)	-32 237 401	-29 540 222

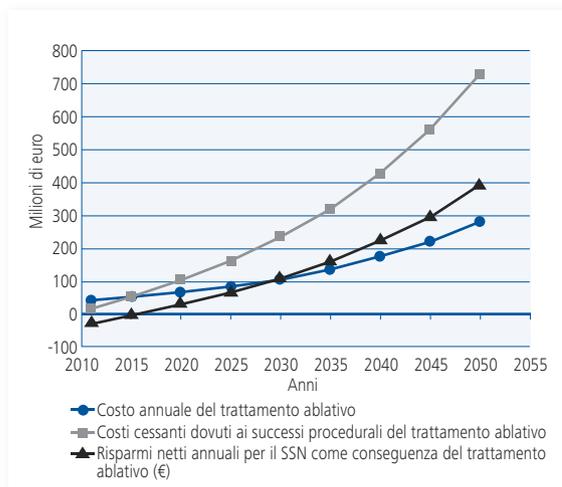
FA, fibrillazione atriale.

Tabella 46. Incrementi annui di spesa (€) per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) relativi ai diversi trattamenti della fibrillazione atriale.

2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Incremento annuo di spesa per il SSN per trattamento senza ablazione transcateretere</i>										
80 260 781	79 008 411	75 788 126	77 936 446	74 078 563	74 133 688	69 172 967	67 050 459	71 521 580	71 915 907	69 146 212
<i>Incremento annuo di spesa per il SSN per trattamento con ablazione transcateretere</i>										
90 435 337	72 463 056	69 181 001	71 255 569	67 311 649	67 268 127	62 195 798	59 948 340	64 280 762	64 522 206	61 584 977
<i>Risparmio netto di spesa con trattamento ablativo</i>										
-10 174 555	6 545 355	6 607 125	6 680 877	6 766 914	6 865 560	6 977 169	7 102 119	7 240 818	7 393 701	7 561 235

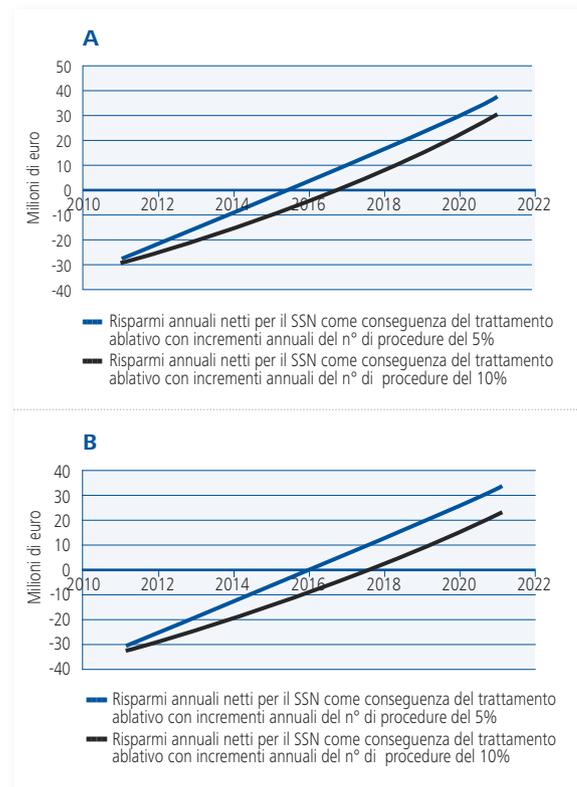
periodo iniziale di circa 5 anni, i costi cessanti del trattamento della FA a carico del SSN superano i costi del trattamento ablativo, producendo poi negli anni successivi un aumento esponenziale dei risparmi netti per il terzo pagante (Figura 14).

Il periodo di tempo necessario affinché il SSN realizzi risparmi netti di spesa che compensino l'adeguamento tariffario varia in funzione del numero di procedure. Così, nel caso in cui l'incremento del numero di procedure effettuate in Italia si mantenga stabilmente attorno al 5% per anno, basando l'analisi sulla media pesata ("miglior" scenario) si genererebbero risparmi netti per il SSN dopo 4.5 anni, mentre nel caso in cui l'incremento annuale del numero di procedure fosse del 10%, occorrerebbero circa 5.5 anni (Figura 15A). Basando l'analisi su un adeguamento del DRG alla media di costo lineare, il periodo necessario per generare risparmi si prolungherebbe di circa 6 mesi (Figura 15B). Nell'ipotesi che aumenti il numero di ablazioni effettuate ogni anno va tenuto pre-

**Figura 14.** Confronto tra costi annuali del trattamento ablativo, costi cessanti dovuti ai successi procedurali e risparmi netti annuali per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

sente che aumenterebbe anche il risparmio cumulativo con benefici economici consistenti per il SSN nel lungo periodo (Figure 16 e 17).

Il trattamento ablativo, quindi a fronte di un iniziale aggravio della spesa sanitaria, determinerebbe nel medio-lungo periodo un contenimento della stessa (Figura 18). Nello specifico, ipotizzando il "peggior" scenario in termini di aumento della spesa sanitaria per il trattamento nel breve periodo (adeguamento tariffario sulla base della media lineare e incremento annuo delle procedure abla-

**Figura 15.** Risparmi netti annuali per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) come conseguenza del trattamento ablativo ipotizzando un adeguamento del DRG alla media pesata (A) o lineare (B) del costo della procedura.

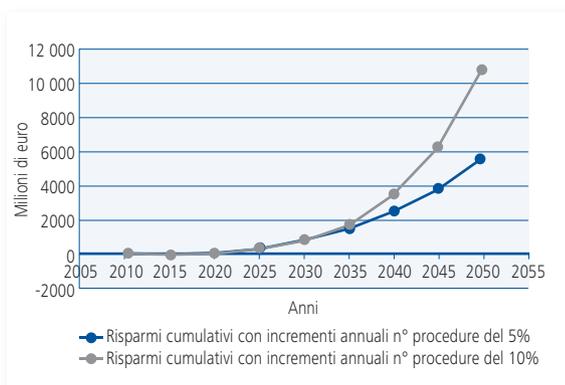


Figura 16. Risparmi cumulativi per il Servizio Sanitario Nazionale associati alla terapia ablativa nel lungo periodo.



Figura 17. Risparmi cumulativi per il Servizio Sanitario Nazionale associati alla terapia ablativa nel lungo periodo attualizzati secondo un tasso di sconto del 3%.

tive del 10%), già dopo 5-6 anni si perverrebbe al pareggio di spesa e negli anni successivi si genererebbero risparmi di spesa a beneficio del sistema sanitario (oltre a miglioramenti degli outcome clinici a beneficio dei pazienti). Questo significa che l'incremento tariffario iniziale verrebbe riassorbito dal sistema nel medio periodo sotto forma di risparmi incrementali, tanto maggiori quanto più marcato è l'incremento del numero di procedure effettuate secondo i due diversi scenari. Dopo circa 15 anni il SSN si ripagherebbe l'insieme dei costi cumulativi associati al trattamento ablativo e genererebbe risparmi netti esponenziali (Figura 19).

Limitazioni e analisi di sensibilità

Questo modello si basa su una serie di stime e di ipotesi:

- si è assunto che i dati di prevalenza per fascia di età osservata tra il 1990 e il 1993 in 6808 pazienti sot-

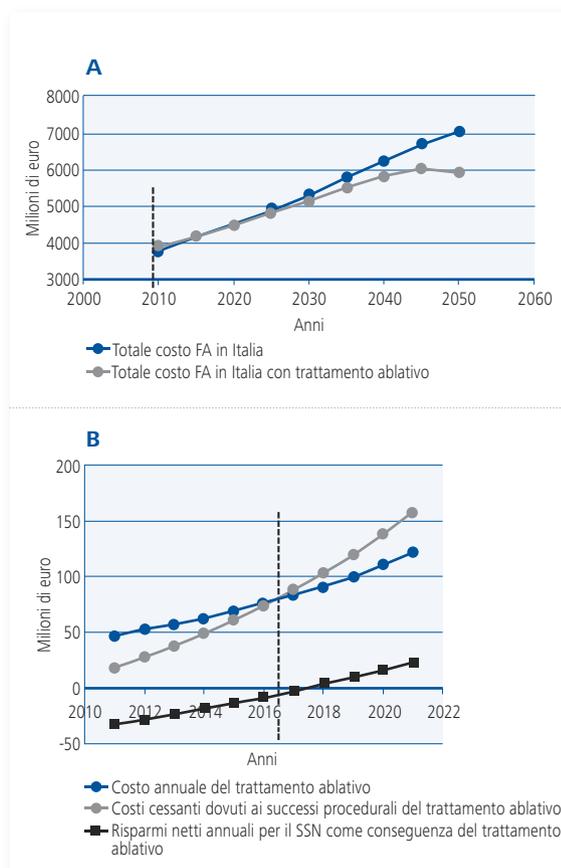


Figura 18. Confronto tra il costo del trattamento "tradizionale" della fibrillazione atriale (FA) con quello ablativo nel lungo (A) e nel medio (B) periodo. SSN, Servizio Sanitario Nazionale.

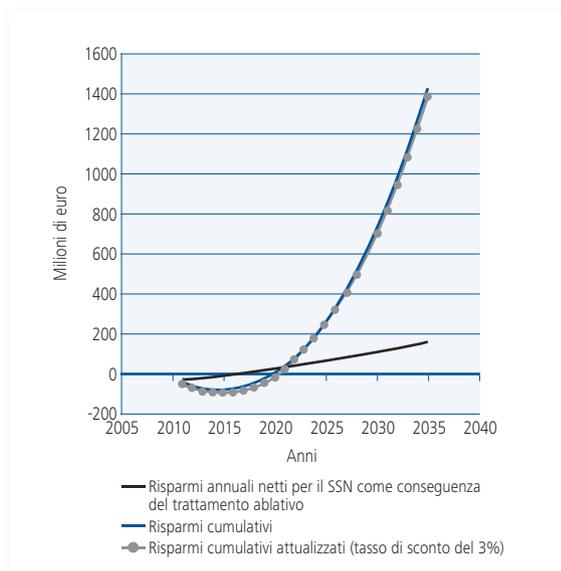


Figura 19. Risparmi annuali netti, cumulativi e cumulativi attualizzati per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) derivanti dal trattamento ablativo.

toposti a *screening* in un sobborgo di Rotterdam¹¹ sia applicabile alla popolazione italiana;

- l'estrapolazione per lo sviluppo della popolazione è stata basata sulle nuove previsioni demografiche ISTAT dal 1° gennaio 2007 al 1° gennaio 2051. Esse sono pertanto finalizzate al disegno dell'evoluzione demografica futura del Paese nel breve, medio e lungo termine ed i dati a lungo termine sono gravati da crescente incertezza e pertanto vanno trattati con estrema cautela. Le previsioni demografiche divengono infatti tanto più incerte quanto più ci si allontana dalla base di partenza, in particolar modo nelle piccole realtà geografiche;
- i costi sanitari della Euro Heart Survey⁵⁷ potrebbero variare considerevolmente nel corso degli anni per cui la stima fatta del costo del trattamento tradizionale potrebbe divergere da quella reale;
- l'analisi di sensibilità è legata alla stima di costo della *survey* AIAC presso le diverse strutture del territorio attraverso ipotesi di media lineare e di media ponderata, che non necessariamente sono correlate ai volumi e alle curve di esperienza degli operatori;
- il tasso di successo del 76% stimato per l'ablazione è realistico, però l'assunzione che resti stabile nel tempo nell'orizzonte temporale osservato non è ancora sufficientemente suffragata da evidenze cliniche di lungo periodo. Il tasso di recidive annuali del 3.4% dopo il primo anno, considerato anche in altri lavori di HTA²²³, potrebbe essere sottostimato;
- i costi e l'impatto economico che si verificheranno nei periodi futuri sono stati attualizzati ad un tasso di sconto del 3% annuo;
- il modello economico non considera l'impatto economico della mortalità nelle due corti di pazienti in quanto, in mancanza di dati consistenti relativi all'impatto dell'ablazione transcateretere sulla mortalità, è stato assunto che sia la stessa tra i due gruppi di trattamento e che quindi non produca effetti economici differenziali;
- il modello, inoltre, non tiene conto dei potenziali effetti economici associati alla possibile prevenzione dell'ictus conseguente al mantenimento del ritmo sinusale con la terapia ablativa²⁵⁵⁻²⁵⁷;
- le probabilità di successo procedurale e di efficacia del trattamento farmacologico potrebbero variare considerevolmente nel corso degli anni;
- non sono stati considerati i costi relativi agli effetti collaterali associati alla terapia farmacologica e alle complicanze dell'ablazione transcateretere della FA.

CONCLUSIONI

La FA, considerata la sua epidemiologia, morbilità e mortalità, rappresenta un significativo problema sanitario ed ha un importante impatto sociale ed economico che richiede attenzione e risorse adeguate ed incrementali. Dai dati della letteratura l'ablazione transcateretere della FA è una procedura efficace, ragionevolmente sicura e superiore al trattamento con farmaci antiaritmici per il mantenimento del ritmo sinusale^{211,220-223}. In particolare, la revisione del NICE, relativa a studi pubblicati fino al 2007, ha concluso che "le evidenze disponibili sembrano suggerire che l'ablazione mediante radiofrequenza sia una procedura efficace e sicura per il trattamento della FA", sottolineando anche che "parte delle evidenze sembrano supportare che essa sia superiore al trattamento con antiaritmici in pazienti con FA parossistica e refrattaria ai farmaci, per quanto riguarda l'assenza di recidive a 12 mesi di follow-up". Questi risultati appaiono ulteriormente confermati e rafforzati dagli studi più recenti che hanno dimostrato la superiorità della procedura di ablazione rispetto ai farmaci in termini di efficacia, miglioramento della qualità della vita, della *performance* fisica e dei sintomi^{178,224,226}. Tali dati sono stati inoltre confermati dalle conclusioni del CADTH secondo cui l'ablazione transcateretere rappresenta una terapia più efficace di quella antiaritmica, anche se mancano studi di ampie dimensioni e durata sufficienti a valutare l'impatto di tale procedura su ictus, scompenso cardiaco e mortalità²²³. La metanalisi dei trial clinici randomizzati, svolta in questo studio, ha mostrato ad 1 anno di follow-up un successo della terapia ablativa 3 volte superiore alla terapia medica. Tale percentuale sale a circa 4 volte se si considerano solo i pazienti con FA parossistica in cui l'efficacia dell'ablazione è maggiore. Gli eventi avversi sono stati riportati in percentuali del 4.5-5% e sono risultati meno frequenti rispetto alla terapia antiaritmica (28.9%) anche se generalmente sono più gravi²²⁰. L'ablazione della FA migliora la qualità della vita rispetto ai farmaci antiaritmici mentre il suo effetto su outcome "hard" come la mortalità o l'incidenza di ictus è in corso di valutazione in trial prospettici come lo studio CABANA e lo studio EAST. In generale, tale approccio è indicato nei pazienti con FA sintomatica e refrattaria o intollerante alla terapia antiaritmica in cui il controllo del ritmo rappresenta la strategia desiderata⁴.

Le più recenti ed autorevoli evidenze mostrano che i valori di costo-efficacia (€/anno di vita guadagnato) e costo-utilità (€/QALY) dell'ablazione transcateretere a radiofrequenza possono situarsi ben al di sotto dei limiti

comunemente accettati dalla comunità scientifica e dai *decision maker*. In particolare, gli studi di costo efficacia sinora pubblicati hanno consentito di rilevare che:

- la *costo-efficacia* dell'ablazione è influenzata dall'orizzonte temporale dell'analisi e aumenta se si considerano gli effetti del trattamento sul lungo termine. Se i benefici nella qualità di vita del paziente dopo ablazione si mantengono nel corso dell'intera vita (*lifetime*), il trattamento ablativo presenta livelli stimati di ICER decisamente inferiori rispetto alla soglia di €60 000 per QALY utilizzata per convenzione per considerare una terapia costo-efficace²⁵⁸;
- nelle analisi a 5 anni, il rapporto di costo-efficacia più elevato rilevato è di €42 229 per QALY^{223,242,248,249,251}. In tali analisi si evidenzia, inoltre, come l'ablazione sia maggiormente costo-efficace all'aumentare del rischio tromboembolico della popolazione osservata, con valori di ICER che variano da circa €24 000 a circa €32 000 per QALY²⁴⁸.

Nell'ipotesi che si escluda *a priori* qualsiasi beneficio derivante dal trattamento ablativo in termini di ictus, scompenso o morte e limitando i benefici del trattamento ablativo soltanto alla qualità di vita associata al trattamento ablativo in un orizzonte temporale di 5 anni, il profilo dell'ICER mostra di mantenersi comunque all'interno della soglia generalmente accettata dai sistemi sanitari.

Il nostro studio rappresenta il tentativo di quantificare il reale impatto economico-finanziario della procedura di ablazione transcateretere della FA nello scenario italiano. Nonostante il valore clinico ed etico di tale procedura sia stato già riconosciuto all'interno dei livelli essenziali di assistenza, il livello di rimborso non risulta ancora adeguato. Infatti, il costo medio di produzione di una procedura di ablazione transcateretere della FA è ri-

sultato pari ad €8868-9455 (a seconda che si consideri la media pesata o lineare sulle casistiche) mentre le tariffe DRG non sono sufficienti a remunerare i fattori produttivi. Si verifica, infatti, una mancata copertura dei costi pieni di circa €4000, corrispondente a circa il 40% in meno del suo reale valore. Questo squilibrio di finanziamento è stato confermato sia nell'analisi a livello regionale che in quella eseguita in funzione delle casistiche dei centri. Infine, l'analisi globale (che considera in aggiunta ai costi di produzione ospedalieri anche il costo di esami e visite eseguiti nei successivi 2 anni di follow-up) ha mostrato che il costo per un paziente medio affetto da FA e trattato con ablazione transcateretere è di €9632-10 163. La voce di costo relativa al follow-up appare modesta e incide per il 7-8% sui costi globali di gestione.

Anche in Italia dal punto di vista economico il trattamento ablativo sembrerebbe essere una soluzione atta a contenere nel medio-lungo periodo l'esplosione dei costi relativi alla gestione della FA. Infatti, l'ablazione transcateretere offrirebbe al SSN la possibilità di realizzare risparmi netti crescenti sul costo sanitario del trattamento di tale aritmia che nel medio-lungo periodo, secondo il modello dell'analisi *budget impact*, sarebbero direttamente proporzionali all'incremento annuale del numero delle procedure ablativo. L'incremento tariffario iniziale verrebbe cioè riassorbito dal SSN nel medio periodo sotto forma di risparmi incrementali, tanto maggiori quanto più marcato è l'incremento del numero di procedure effettuate. Dopo circa 6 anni i risparmi netti generati dal trattamento ablativo supererebbero i costi iniziali, generando per il SSN un effetto "volano": incrementando ogni anno del 10% il numero di procedure, i risparmi netti si accrescerebbero in maniera esponenziale.

APPENDICI: DOCUMENTI DI SUPPORTO

APPENDICE 1

Partecipanti alla *survey* AIAC

Firenzo Gaita, Ospedale Cardinal Massaia, Asti; Roberto Mantovan, Ospedale Regionale Ca' Foncello, Treviso; Alessandro Proclemer, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; Leonardo Calò, Policlinico Casilino, Roma; Ernesto Lombardo, Villa Maria Eleonora Hospital, Palermo; Carlo Pappone, Ospedale S. Raffaele, Milano; Stefano Nardi, Ospedale S. Maria, Terni; Carmine Muto, Ospedale S. Maria di Loreto, Napoli; Massimiliano Faustino, Casa di Cura Pietrangeli, Pescara; Paolo Zecchi, Policlinico Gemelli, Roma; Antonio De Simone, Clinica S. Michele, Maddaloni (CE); Leonardo Corò, Ospedale di Conegliano, Conegliano Veneto (TV); Claudio Tondo, A.O. S. Camillo-Forlanini, Roma; Francesco Solimene, Casa di Cura Montevergine, Mercogliano (AV); Cosimo Damiano Dicandia, Casa di Cura Privata Città di Lecce, Lecce; Giuseppe De Martino, Casa di Cura S. Maria, Bari; Bilal El Jamal, Casa di Cura Villa Maria Cecilia, Cotignola (RA); Giuseppe Stabile,

Clinica Mediterranea, Napoli; Maurizio Gasparini, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI); Massimo Tritto, Istituto Clinico Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA); Giosuè Mascioli, Istituto Clinico Humanitas Gavazzeni, Bergamo; Ettore Petrucci, Ospedale di Busto Arsizio, Busto Arsizio (VA); Matteo Santamaria, Università Cattolica Sacro Cuore, Campobasso; Antonello Vado, A.O. S. Croce e Carle, Cuneo; Roberto De Ponti, Università dell'Insubria, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese; Gaetano Senatore, Ospedali Riuniti ASL 6 di Ciriè, Ciriè (TO); Emanuele Bertaglia, Ospedale Civile, Mirano (VE); Gianfranco Buia, Ospedale Civile, Padova; Claudio Bianchi, Ospedale Fatebenefratelli, Roma; Gaetano Barbato, Ospedale Maggiore-Pizzardi, Bologna; Riccardo Riccardi, Ospedale Mauriziano, Torino; Massimo Grimaldi, Ospedale Miulli, Acquaviva delle Fonti (BA); Maurizio Lunati, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; Massimo Mantica,

Ospedale S. Ambrogio, Milano; Saverio Iacopino, Ospedale S. Anna, Catanzaro; Renato Ometto, Ospedale S. Bortolo, Vicenza; Maurizio Del Greco, Ospedale S. Chiara, Trento; Maria Grazia Bongiorno, Ospedale S. Chiara, Pisa; Roberto Verlato, Ospedale P. Cosma, Camposampiero (PD); Domenico Catanzariti, Ospedale S. Maria del Carmine, Rovereto (TN); Corrado Tomasi, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna; Gianluca Zingarini, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia; Carlo Menozzi, Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; Antonello Castro, Ospedale Sandro Pertini, Roma; Fiorenzo Acquati, Ospedale Valduce, Como; Annibale Sandro Montenero, IRCCS Policlinico Multimedica, Sesto S. Giovanni (MI); Riccardo Cappato, Policlinico S. Donato, S. Donato Milanese (MI); Francesco Zanon, Ospedale Civile, Rovigo; Daniele Oddone, Ospedali Riuniti del Tigullio, Lavagna (GE); Antonio Curnis, Spedali Civili, Brescia; Claudio Pandozi, Ospedale S. Filippo Neri, Roma.

APPENDICE 2

Questionario sui costi ospedalieri dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale

- Numero di procedure totali di elettrofisiologia ed elettrostimolazione eseguite in sala di elettrofisiologia nel 2008
- Numero di procedure di ablazione della fibrillazione atriale eseguite nel 2008
- Numero di procedure totali di ablazione della fibrillazione atriale eseguite

1. Esami diagnostici e test standard preoperatori

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| a. Routine ematochimici | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, indicare in che percentuale</i> | | |
| b. ECG standard | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, indicare in che percentuale</i> | | |
| c. Eco transesofageo | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, indicare in che percentuale</i> | | |
| d. Eco transtoracico | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, indicare in che percentuale</i> | | |
| e. Holter 24 ore | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, indicare in che percentuale</i> | | |
| f. TAC | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, indicare in che percentuale</i> | | |
| g. RMN | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, indicare in che percentuale</i> | | |

2. Materiale di consumo utilizzato per una procedura di ablazione della FA standard

a. Catetere ablatore

- i. Con punta 4 mm Sì No
 - convenzionale Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
 - per mappaggio elettroanatomico Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
- ii. Con punta 8 mm Sì No
 - convenzionale Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
 - per mappaggio elettroanatomico Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
- iii. Irrigato Sì No
 - convenzionale Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
 - per mappaggio elettroanatomico Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
- iv. Altri Sì No
 - a. Se sì, specificare
 - b. Indicare in che percentuale%

b. Catetere circolare per mappaggio delle vene polmonari Sì No

- i. Diametro fisso Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
- ii. Diametro variabile Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%

c. Catetere diagnostico per il seno coronarico Sì No

- i. A curva fissa Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
 - b. Specificare numero dei poli
- ii. A curva variabile Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
 - b. Specificare numero dei poli

d. Altri cateteri diagnostici Sì No

- a. Se sì, specificare n.ro Tipo
- b. Indicare in che percentuale%

e. Ago per transettale Sì No

- i. Standard Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
- ii. A radiofrequenza Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%

f. Introduuttore transettale

- i. Numero
- ii. Tipo
 - Fisso Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
 - Steerable Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%

g. Catetere per monitoraggio temperatura esofagea Sì No

- i. Monopolare Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%
- ii. Multipolare Sì No
 - a. Se sì, indicare in che percentuale%

h. Eco intracardiaco Sì No

- a. Se sì, indicare in che percentuale%

i. Altro Sì No

- a. Se sì, specificare
- b. Indicare in che percentuale%

- 3. Utilizzo di sistemi di mappaggio elettroanatomico** Sì No
Se sì, indicare in che percentuale%
- 4. Utilizzo sistemi di navigazione magnetica/robotica** Sì No
Se sì, indicare in che percentuali%
- 5. Durata media della procedura ablativa** Sì No
Indicare la durata di occupazione sala in minuti
- 6. Procedura eseguita in anestesia/analgesia** Sì No
- a. Anestesia generale Sì No
Se sì, indicare in che percentuale%
- b. Analgesia conscia Sì No
Se sì, indicare in che percentuale%
- 7. N. medici mediamente presenti in sala**
- a. Indicare numero complessivo incluso l'eventuale anestesista
- b. Anestesista Sì No
- 8. N. infermieri mediamente presenti in sala**
- 9. N. tecnici mediamente presenti in sala**
- 10. N. medio di giornate di ricovero per paziente**
- 11. Esami diagnostici e test standard postoperatori eseguiti per paziente in 2 anni di follow-up**
- a. Visite mediche eseguite nel follow-up Sì No
Numero
- b. Esami ematochimici Sì No
Numero
- c. ECG standard Sì No
Numero
- d. Eco transesofageo Sì No
Numero
- e. Eco transtoracico Sì No
Numero
- f. Holter Sì No
Durata (ore)
Numero
- g. Event recorder Sì No
Numero totale dei periodi di registrazione
Durata singolo periodo (giorni)
- h. Loop recorder esterno Sì No
Numero totale dei periodi di registrazione
Durata singolo periodo (giorni)
- i. TAC Sì No
Numero totale
- j. RMN Sì No
Numero totale
- 12. Monitoraggio con loop recorder impiantabile** Sì No
Se sì, indicare in che percentuale%
- 13. Caratteristiche ed attrezzatura della sala di elettrofisiologia**
- a. Apparecchio angiografico
- i. Fisso Sì No
Se sì, specificare tipo; anno di installazione
- ii. Mobile Sì No
Se sì, specificare tipo; anno di installazione

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| b. Poligrafo | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, specificare tipo; anno di installazione</i> | | |
| c. Generatore di radiofrequenza | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| d. Apparecchio per anestesia | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| e. Sistema di monitoraggio parametri vitali | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| f. Apparecchio per monitoraggio ACT | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| g. Ecocardiografo | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, specificare tipo; anno di installazione</i> | | |
| h. Pompa di infusione | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, indicare numero</i> | | |
| i. Defibrillatore esterno | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| j. Altro | <input type="checkbox"/> Sì | <input type="checkbox"/> No |
| <i>Se sì, specificare</i> | | |

BIBLIOGRAFIA

- Gallio D, Berto P. Health technology assessment (HTA): definition, role and use in the changing healthcare environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(Spec No):7-11.
- Goodman CS. HTA 101: introduction to health technology assessment. January 2004. <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/hta101.pdf> [accessed May 25, 2010].
- Borgonovi E, Busse R, Kanavos P. Financing medical devices in Europe: current trends and perspectives for research. *Eurohealth* 2008;14:1-3.
- Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Cardiol* 2011;12(1 Suppl 1):7-69.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-e354.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
- Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-92.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
- 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;27:949-53.
- Bilato C, Corti MC, Baggio G, et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study). *Am J Cardiol* 2009;104:1092-7.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al.; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
- Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-35.
- Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. 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.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:389-96.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
- Steinberg JS. Atrial fibrillation: an emerging epidemic? *Heart* 2004;90:239-40.
- Kerr C, Boone J, Connolly S, et al. Follow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 1996;17(Suppl C):48-51.
- Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al.; PAFAC Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385-94.
- Patten M, Maas R, Bauer P, et al.; SOPAT Investigators. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial. *Eur Heart J* 2004;25:1395-404.
- Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47-52.
- Glutzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al.; MOST Investigators. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003;107:1614-9.
- Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al.; Italian AT500 Registry Investigators. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1913-20.

25. Oral H, Veerareddy S, Good E, et al. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:920-4.
26. Hindricks G, Pirkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-13.
27. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873-6.
28. Neumann T, Erdogan A, Dill T, et al. Asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *Europace* 2006;8:495-8.
29. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:134-9.
30. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, et al. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:146-50.
31. Verma A, Minor S, Kilicaslan F, et al. Incidence of atrial arrhythmias detected by permanent pacemakers (PPM) post-pulmonary vein antrum isolation (PVAI) for atrial fibrillation (AF): correlation with symptomatic recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:601-6.
32. Steven D, Rostock T, Lutomsy B, et al. What is the real atrial fibrillation burden after catheter ablation of atrial fibrillation? A prospective rhythm analysis in pacemaker patients with continuous atrial monitoring. *Eur Heart J* 2008;29:1037-42.
33. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
34. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
35. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I. *Eur Heart J* 1999;20:896-9.
36. 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;109:1973-80.
37. Scholten MF, Thornton AS, Mekel JM, Koudstaal PJ, Jordaens LJ. Anticoagulation in atrial fibrillation and flutter. *Europace* 2005;7:492-9.
38. NCCC National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation. National clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, 2006.
39. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.
40. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-40.
41. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
42. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al.; ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156-61.
43. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
44. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
45. Dorian P, Paquette M, Newman D, et al. Quality of life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2002;143:984-90.
46. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J* 2006;152:1097-103.
47. Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, et al.; RACE Study Group. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241-7.
48. Paquette M, Roy D, Talajic M, et al. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:764-8.
49. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666-72.
50. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-6.
51. Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 2004;94:500-4.
52. Geraets DR, Kienle MG. Atrial fibrillation and atrial flutter. *Clin Pharm* 1993;12:721-35.
53. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:229-34.
54. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J* 2001;22:693-701.
55. Investigatori EARISA. Studio sulla Epidemiologia e sull'Assorbimento di Risorse di Ischemia Scompenso e Aritmie. *G Ital Cardiol* 1997;27(Suppl 2):1-54.
56. Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, et al.; FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian REgistry (FIRE). *Ital Heart J* 2004;5:205-13.
57. Ringborg A, Nieuwlaet R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:403-11.
58. Eurostat. Long-term indicators - Population and social conditions. 2007. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>.
59. ISTAT. Spesa sanitaria pubblica. [http://noi-italia.istat.it/index.php?id=7&user_100ind_pi1\[id_pagina\]=80&cHash=7254ee2b6d94a465d44e0831dbef21aa](http://noi-italia.istat.it/index.php?id=7&user_100ind_pi1[id_pagina]=80&cHash=7254ee2b6d94a465d44e0831dbef21aa) [accessed May 25, 2010].

60. Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrette DL, Luck JC, Naccarelli GV. Acute treatment of atrial fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. *Am J Cardiol* 1999;83:788-90.
61. Reynolds MR, Essebag V, Zimetbaum P, Cohen DJ. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:628-33.
62. Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva M, et al. Economic burden and co-morbidities of atrial fibrillation in a privately insured population. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1693-9.
63. Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121-6.
64. Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, et al.; RACE Study Group. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation - results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Eur Heart J* 2004;25:1542-9.
65. Pietrasik A, Kosior DA, Niewada M, Opolski G, Latek M, Kaminski B. The cost comparison of rhythm and rate control strategies in persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;118:21-7.
66. Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health* 2006;9:348-56.
67. Bruggenjurgen B, Rossnagel K, Roll S, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health* 2007;10:137-43.
68. Hravnak M, Hoffman LA, Saul MI, Zullo TG, Whitman GR. Resource utilization related to atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Crit Care* 2002;11:228-38.
69. Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic actions. In: Vaughan Williams EM, ed. *Handbook of experimental pharmacology: antiarrhythmic drugs*. Berlin, Springer-Verlag, 1989:45-67.
70. Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
71. Gronefeld GC, Lillenthal J, Kuck KH, Hohnloser SH; Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) Study Investigators. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430-6.
72. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al.; STAF Investigators. 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: 1690-6.
73. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
74. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al.; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
75. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute AFFIRM Investigators. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch Intern Med* 2005;165:1185-91.
76. 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;126:476-86.
77. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
78. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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;31:2369-429.
79. McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003;139:1018-33.
80. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:719-28.
81. Copley SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-16.
82. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:527-32.
83. Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, et al. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* 1989;80:1557-70.
84. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;64:1317-21.
85. Pietersen AH, Hellemann H. Usefulness of flecainide for prevention of paroxysmal atrial fibrillation and flutter. Danish-Norwegian Flecainide Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1991;67:713-7.
86. van Wijk LM, den Heijer P, Crijns HJ, van Gilst WH, Lie KI. Flecainide versus quinidine in the prevention of paroxysms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;13:32-6.
87. Naccarelli GV, Dorian P, Hohnloser SH, Coumel P. Prospective comparison of flecainide versus quinidine for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation/flutter. The Flecainide Multicenter Atrial Fibrillation Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77: 53A-59A.
88. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
89. Wehling M. Meta-analysis of flecainide safety in patients with supraventricular arrhythmias. *Arzneimittelforschung* 2002; 52:507-14.
90. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Goldman L, Friedman PL. Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1005-11.
91. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;71:558-63.
92. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal

- small supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2550-7.
93. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F, et al.; ERAFT Investigators. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002;90:1300-6.
 94. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, Undesser K, Fava G; Rythmol Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92: 941-6.
 95. Wanless RS, Anderson K, Joy M, Joseph SP. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1997;133: 441-6.
 96. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84:270-7.
 97. Juul-Moller S, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82:1932-9.
 98. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, et al. Sotalol versus propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;94:1563-6.
 99. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, Channer KS. An open label, randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:170-5.
 100. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al.; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352:1861-72.
 101. Vitolo E, Tronci M, La Rovere MT, Morabito A. Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 1981;36:431-44.
 102. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
 103. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-8.
 104. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298: 1312-22.
 105. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al.; Practice Guidelines Sub-committee, North American Society of Pacing and Electrophysiology (HRS). A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4:1250-9.
 106. Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedronarone. *Circulation* 2009; 120:636-44.
 107. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
 108. Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al.; ERATO Study Investigators. Dronedronarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J* 2008;156:527-9.
 109. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
 110. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21: 597-605.
 111. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedronarone Study Group. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
 112. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Dronedronarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J* 2010;31:1717-21.
 113. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al.; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
 114. Channer KS, Papouchado M, James MA, Pitcher DW, Rees JR. Towards improved control of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1987;8:141-7.
 115. Peters KG, Kienzle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *Am J Med* 1988;85:242-4.
 116. Feld GK, Fleck RP, Fujimura O, Prothro DL, Bahnson TD, Ibarra M. Control of rapid ventricular response by radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in patients with medically refractory atrial fibrillation. *Circulation* 1994;90:2299-307.
 117. Atwood JE, Myers JN, Sullivan MJ, Forbes SM, Pewen WF, Froelicher VF. Diltiazem and exercise performance in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest* 1988;93:20-5.
 118. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol* 1994;74:242-6.
 119. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al.; Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:712-22.
 120. Gianfranchi L, Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N. Progression of permanent atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation and dual-chamber pacemaker implantation in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1998;81:351-4.
 121. Olgin JE, Scheinman MM. Comparison of high energy direct current and radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:557-64.
 122. Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al. Thromboembolism after atrioventricular node ablation and pacing: long term follow up. *Heart* 1999;82:494-8.
 123. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043-51.
 124. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Holder RL, Gammage MD. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999; 99:1587-92.
 125. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-7.
 126. Brignole M, Menozzi C, Botto GL, et al. Usefulness of echo-guided cardiac resynchronization pacing in patients undergoing "ablate and pace" therapy for permanent atrial fibrillation and effects of heart rate regularization and left ventricular resynchronization. *Am J Cardiol* 2008;102:854-60.

127. Chaput M, Bouchard D, Demers P, et al. Conversion to sinus rhythm does not improve long-term survival after valve surgery: insights from a 20-year follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:206-10.
128. Ad N, Barnett S, Lefrak EA, et al. Impact of follow-up on the success rate of the cryosurgical maze procedure in patients with rheumatic heart disease and enlarged atria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1073-9.
129. Gammie JS, Laschinger JC, Brown JM, et al. A multi-institutional experience with the CryoMaze procedure. *Ann Thorac Surg* 2005;80:876-80.
130. Gaynor SL, Diodato MD, Prasad SM, et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:535-42.
131. Chevalier P, Leizorovicz A, Maureira P, et al. Left atrial radiofrequency ablation during mitral valve surgery: a prospective randomized multicentre study (SAFIR). *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:769-75.
132. von Oppell UO, Masani N, O'Callaghan P, Wheeler R, Dimtrakakis G, Schiffelers S. Mitral valve surgery plus concomitant atrial fibrillation ablation is superior to mitral valve surgery alone with an intensive rhythm control strategy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:641-50.
133. Gaita F, Riccardi R, Caponi D, et al. Linear cryoablation of the left atrium versus pulmonary vein cryoisolation in patients with permanent atrial fibrillation and valvular heart disease: correlation of electroanatomic mapping and long-term clinical results. *Circulation* 2005;111:136-42.
134. Hemels ME, Gu YL, Tuinenburg AE, et al. Favorable long-term outcome of Maze surgery in patients with lone atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1773-9.
135. Ad N, Cox JL. The Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation: a minimally invasive approach. *J Card Surg* 2004;19:196-200.
136. Gillinov AM, Sirak J, Blackstone EH, et al. The Cox maze procedure in mitral valve disease: predictors of recurrent atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1653-60.
137. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
138. Natale A, Raviele A, Arentz T, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560-80.
139. Kanj M, Wazni O, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm* 2007;4(3 Suppl):S73-S79.
140. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:816-61.
141. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:1132-44.
142. Gaita F, Riccardi R, Calò L, et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998;97:2136-45.
143. Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J. Long-term follow-up after right atrial radiofrequency catheter treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(11 Pt 2):2533-8.
144. Natale A, Leonelli F, Beheiry S, et al. Catheter ablation approach on the right side only for paroxysmal atrial fibrillation therapy: long-term results. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:224-33.
145. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1271-82.
146. Pappone C, Manguso F, Vicedomini G, et al. Prevention of iatrogenic atrial tachycardia after ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study comparing circumferential pulmonary vein ablation with a modified approach. *Circulation* 2004;110:3036-42.
147. Jais P, Hocini M, Hsu LF, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation* 2004;110:2996-3002.
148. Hocini M, Jais P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* 2005;112:3688-96.
149. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1125-37.
150. Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A. Iatrogenic postatrial fibrillation ablation left atrial tachycardia/flutter: how to prevent and treat it? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:298-301.
151. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100:1879-86.
152. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101:1409-17.
153. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, et al. Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 patients: strategy for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1541-58.
154. Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:971-9.
155. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355-60.
156. Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1335-40.
157. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(7 Pt 2):1631-5.
158. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1054-9.
159. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53.
160. Rostock T, Rotter M, Sanders P, et al. High-density activation mapping of fractionated electrograms in the atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:27-34.
161. Lin J, Scherlag BJ, Zhou J, et al. Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1197-205.
162. Oral H, Chugh A, Good E, et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation guided by complex electrograms. *Circulation* 2007;115:2606-12.
163. Tada H, Yoshida K, Chugh A, et al. Prevalence and characteristics of continuous electrical activity in patients with parox-

- ysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:606-12.
164. Morady F. Patient-specific ablation strategy for atrial fibrillation: promises and difficulties. *Heart Rhythm* 2007;4:1094-6.
 165. Deisenhofer I, Estner H, Reents T, et al. Does electrogram guided substrate ablation add to the success of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? A prospective, randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:514-21.
 166. Chae S, Oral H, Good E, et al. Atrial tachycardia after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation: mechanistic insights, results of catheter ablation, and risk factors for recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1781-7.
 167. Estner HL, Hessling G, Ndrepepa G, et al. Electrogram-guided substrate ablation with or without pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:1281-7.
 168. Elayi CS, Verma A, Di Biase L, et al. Ablation for longstanding permanent atrial fibrillation: results from a randomized study comparing three different strategies. *Heart Rhythm* 2008;5:1658-64.
 169. Oral H, Chugh A, Yoshida K, et al. A randomized assessment of the incremental role of ablation of complex fractionated atrial electrograms after antral pulmonary vein isolation for long-lasting persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:782-9.
 170. Di Biase L, Elayi CS, Fahmy TS, et al. Atrial fibrillation ablation strategies for paroxysmal patients: randomized comparison between different techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:113-9.
 171. Nademanee K, Oketani N. The role of complex fractionated atrial electrograms in atrial fibrillation ablation moving to the beat of a different drum. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:790-1.
 172. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-34.
 173. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13(Suppl 1):37-42.
 174. Marrouche NF, Dresing T, Cole C, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: impact of different catheter technologies. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:464-74.
 175. Wazni OM, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimens and importance of intracardiac echo imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:576-81.
 176. Wood MA, Shaffer KM, Ellenbogen AL, Ownby ED. Microbubbles during radiofrequency catheter ablation: composition and formation. *Heart Rhythm* 2005;2:397-403.
 177. Kanj MH, Wazni O, Fahmy T, et al. Pulmonary vein antral isolation using an open irrigation ablation catheter for the treatment of atrial fibrillation: a randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1634-41.
 178. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al.; 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.
 179. Thiagalingam A, D'Avila A, Foley L, et al. Importance of catheter contact force during irrigated radiofrequency ablation: evaluation in a porcine ex vivo model using a force-sensing catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:806-11.
 180. Yokoyama K, Nakagawa H, Shah DC, et al. Novel contact force sensor incorporated in irrigated radiofrequency ablation catheter predicts lesion size and incidence of steam pop and thrombus. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:354-62.
 181. Boersma LV, Wijffels MC, Oral H, Wever EF, Morady F. Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm* 2008;5:1635-42.
 182. Beukema RP, Beukema WP, Smit JJ, et al. Efficacy of multi-electrode duty-cycled radiofrequency ablation for pulmonary vein disconnection in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:502-7.
 183. Mansour M, Forleo GB, Pappalardo A, et al. Initial experience with the Mesh catheter for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:1510-6.
 184. Garan A, Al-Ahmad A, Mihalik T, et al. Cryoablation of the pulmonary veins using a novel balloon catheter. *J Interv Card Electrophysiol* 2006;15:79-81.
 185. Hoyt RH, Wood M, Daoud E, et al.; US CryoCor Investigators. Transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation: results of a feasibility study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28(Suppl 1):S78-S82.
 186. Reddy VY, Neuzil P, Themistoclakis S, et al. Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: experimental feasibility and first-in-human multicenter clinical outcome. *Circulation* 2009;120:12-20.
 187. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-5.
 188. Wood MA, Wittkamp M, Henry D, et al. A comparison of pulmonary vein ostial anatomy by computerized tomography, echocardiography, and venography in patients with atrial fibrillation having radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 2004;93:49-53.
 189. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003;107:2710-6.
 190. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:474-7.
 191. Pappone C, Santinelli V. The who, what, why, and how-to guide for circumferential pulmonary vein ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1226-30.
 192. Kato R, Lickfett L, Meininger G, et al. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:2004-10.
 193. Marom EM, Herndon JE, Kim YH, McAdams HP. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology* 2004;230:824-9.
 194. Jongbloed MR, Dirksen MS, Bax JJ, et al. Atrial fibrillation: multi-detector row CT of pulmonary vein anatomy prior to radiofrequency catheter ablation - initial experience. *Radiology* 2005;234:702-9.
 195. Ahmed J, Sohal S, Malchano ZJ, Holmvang G, Ruskin JN, Reddy VY. Three-dimensional analysis of pulmonary venous ostial and antral anatomy: implications for balloon catheter-based pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:251-5.
 196. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, et al. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003;108:3102-7.

197. Vasamreddy CR, Jayam V, Bluemke DA, Calkins H. Pulmonary vein occlusion: an unanticipated complication of catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic circumferential approach. *Heart Rhythm* 2004;1:78-81.
198. Brooks AG, Wilson L, Kuklik P, et al. Image integration using NavX Fusion: initial experience and validation. *Heart Rhythm* 2008;5:526-35.
199. Kistler PM, Rajappan K, Jahngir M, et al. The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1093-101.
200. Bertaglia E, Della Bella P, Tondo C, et al. Image integration increases efficacy of paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: results from the CartoMerge Italian Registry. *Europace* 2009;11:1004-10.
201. Della Bella P, Fassini G, Cireddu M, et al. Image integration-guided catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:258-65.
202. Piorkowski C, Kircher S, Arya A, et al. Computed tomography model-based treatment of atrial fibrillation and atrial macro-re-entrant tachycardia. *Europace* 2008;10:939-48.
203. McGavigan M, Kalman J. Atrial anatomy and imaging in atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17 (Suppl):S8-S15.
204. Noseworthy PA, Malchano ZJ, Ahmed J, Holmvang G, Ruskin JN, Reddy VY. The impact of respiration on left atrial and pulmonary venous anatomy: implications for image-guided intervention. *Heart Rhythm* 2005;2:1173-8.
205. Tops LF, Schalij MJ, den Uijl DW, Abraham TP, Calkins H, Bax JJ. Image integration in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2008;10(Suppl 3):iii48-iii56.
206. Okumura Y, Henz BD, Johnson SB, et al. Three-dimensional ultrasound for image-guided mapping and intervention: methods, quantitative validation, and clinical feasibility of a novel multimodality image mapping system. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:110-9.
207. Fahmy TS, Mlcochova H, Wazni OM, et al. Intracardiac echo-guided image integration: optimizing strategies for registration. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:276-82.
208. den Uijl DW, Tops LF, Tolosana JM, et al. Real-time integration of intracardiac echocardiography and multislice computed tomography to guide radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008;5:1403-10.
209. Rossillo A, Indiani S, Bonso A, Themistoclakis S, Corrado A, Raviele A. Novel ICE-guided registration strategy for integration of electroanatomic mapping with three-dimensional CT/MR images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:374-8.
210. Fisher JD, Spinelli MA, Mookherjee D, Krumerman AK, Palma EC. Atrial fibrillation ablation: reaching the mainstream. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:523-37.
211. Rodgers M, McKenna C, Palmer S, et al. Curative catheter ablation in atrial fibrillation and typical atrial flutter: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12:iii-iv,xi-xiii,1-198.
212. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Atrial fibrillation ablation vs antiarrhythmic drugs: a multicenter randomised trial [abstract]. *Heart Rhythm* 2006;3:1126.
213. Krittayaphong R, Raunggrattanaamporn O, Bhuripanyo K, et al. A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003;86 (Suppl 1):S8-S16.
214. Lakkireddy D, Patel D, Ryschon K, et al. Is pulmonary vein isolation (PVI) a better therapeutic option than atrioventricular node ablation (AVNA) and direct current cardioversion (DCC)? Mortality differences in patients with atrial fibrillation [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:17A.
215. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-41.
216. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled non-randomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185-97.
217. 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;48:2340-7.
218. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. 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.
219. 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;293:2634-40.
220. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-61.
221. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:581-6.
222. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:138-44.
223. CADTH. Ablation procedures for rhythm control in patients with atrial fibrillation: clinical and cost-effectiveness analyses. <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/2663> [accessed May 25, 2010].
224. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
225. 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;20:22-8.
226. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al.; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-85.
227. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-5.
228. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-8.
229. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WJ, et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm* 2008;5:679-85.
230. Katritsis D, Wood MA, Giazitoglou E, Shepard RK, Kourlaba G, Ellenbogen KA. Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:419-24.
231. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of

- drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multi-centre experience. *Europace* 2010;12:181-7.
232. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, et al. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:1071-8.
233. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:237-42.
234. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010;122:2368-77.
235. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, et al. 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;6:1403-12.
236. Solheim E, Hoff PI, Off MK, Ohm OJ, Chen J. Significance of late recurrence of atrial fibrillation during long-term follow-up after pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Suppl 1):S108-S111.
237. Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, et al. Clinical outcome of very late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:598-601.
238. Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, et al. Incidence and predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:69-74.
239. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1798-803.
240. Reynolds MR, Ellis E, Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:762-8.
241. Marshall DA, Levy AR, Vidaillet H, et al.; AFFIRM and CORE Investigators. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:653-61.
242. Chan PS, Vijan S, Morady F, Oral H. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2513-20.
243. Khaykin Y. Cost-effectiveness of catheter ablation for atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:11-7.
244. Weerasooriya R, Jais P, Le Heuzey JY, et al. Cost analysis of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):292-4.
245. Khaykin Y, Morillo CA, Skanes AC, McCracken A, Humphries K, Kerr CR. Cost comparison of catheter ablation and medical therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:907-13.
246. Catherwood E, Fitzpatrick WD, Greenberg ML, et al. Cost-effectiveness of cardioversion and antiarrhythmic therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1999;130:625-36.
247. Gage BF, Cardinalli AB, Albers GW, Owens DK. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 1995;274:1839-45.
248. McKenna C, Palmer S, Rodgers M, et al. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation in the United Kingdom. *Heart* 2009;95:542-9.
249. Reynolds MR, Zimetbaum P, Josephson ME, Ellis E, Danilov T, Cohen DJ. Cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation compared with antiarrhythmic drug therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:362-9.
250. Khaykin Y, Wang X, Natale A, et al. Cost comparison of ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line therapy for atrial fibrillation: an economic evaluation of the RAAFT pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:7-12.
251. Eckard N, Davidson T, Walfridsson H, et al. Cost-effectiveness of catheter ablation treatment for patients with symptomatic atrial fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation* 2009; 1:461-70.
252. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale del 22 luglio 1996. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 216 del 14 Settembre 1996, Suppl. 150. - Serie generale. www.sanita.it.
253. Giada F, Gulizia M, Francese M, et al. Recurrent unexplained palpitations (RUP) study comparison of implantable loop recorder versus conventional diagnostic strategy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1951-6.
254. Indice dei prezzi al consumo per l'intera collettività nazionale (fonte ISTAT). Sole24Ore - Indici Mensili Anno XXVIII (marzo 2010).
255. Oral H, Chugh A, Ozaydin M, et al. Risk of thromboembolic events after percutaneous left atrial radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:759-65.
256. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843-9.
257. Themistoclakis S, Corrado A, Marchlinski FE, et al. The risk of thromboembolism and need for oral anticoagulation after successful atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:735-43.
258. Andrikopoulos G, Tzeis S, Maniadakis N, Mavrakins HE, Vardas PE. Cost-effectiveness of atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* 2009;11:147-51.