

# QUAL È IL RUOLO DELL'ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO?

*F. Gaita, D. Castagno, M. Anselmino*

**Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche,  
Città della Salute e della Scienza Presidio San Giovanni Battista,  
Università degli Studi di Torino.**

La fibrillazione atriale (FA) e lo scompenso cardiaco (SC), a causa della loro elevata prevalenza, sono state definite come le due epidemie che caratterizzano la medicina cardiovascolare contemporanea <sup>1</sup>. La FA è la più comune aritmia cardiaca sostenuta; la sua prevalenza nella popolazione generale è dell'1-2% ed è noto che essa tende ad aumentare con l'età (<0.5% tra i 40-50 anni, 5-15% al di sopra degli 80 anni) <sup>2,3</sup>. Più di 6 milioni di europei ne sono affetti e si stima che, con il progressivo invecchiamento della popolazione, la sua prevalenza sia destinata a raddoppiare nei prossimi 50 anni <sup>2</sup>. Il rischio nel corso della vita di sviluppare FA è del 25% circa tra i soggetti che raggiungono i 40 anni d'età <sup>4</sup>. Lo SC colpisce circa l'1-2% della popolazione generale dei paesi sviluppati con picchi di prevalenza fino al 10% tra gli individui ultrasettantenni <sup>5</sup>. Tale sindrome è responsabile del 5-10% di tutte le ospedalizzazioni, risultando la più frequente causa di ricovero oltre i 65 anni di età <sup>6</sup>.

La rilevanza epidemiologica della FA e dello SC è ancora più importante se si considera che tali entità cliniche molto spesso coesistono in un circolo vizioso in cui lo SC favorisce l'insorgenza della FA e viceversa. La prevalenza di FA nei pazienti affetti da SC è del 13-27% e aumenta in modo direttamente proporzionale alla gravità dello stesso (<5% nei pazienti in classe NYHA I, fino al 50% nei pazienti in classe NYHA IV) <sup>7,8</sup>. D'altro canto, la presenza di SC aumenta il rischio di sviluppare FA di 4.5 volte negli uomini e di 5.9 volte nelle donne e favorisce la progressione dell'aritmia dalle forme parossistiche a quelle permanenti <sup>9</sup>. Inoltre, ognuna delle due condizioni – SC e FA – esercita un impatto prognostico negativo sull'altra aumentandone la morbilità e la mortalità. In particolare la FA, specialmente se di nuova insorgenza, è responsabile di un incremento della mortalità nei pazienti affetti da SC indipendentemente da altri fattori di rischio <sup>10-12,7</sup>.

L'associazione tra FA e SC è rilevante non solo dal punto di vista epidemiologico, ma anche sotto il profilo clinico-fisiopatologico: questo dipende

dalle caratteristiche di entrambe le entità cliniche, che si influenzano a vicenda e contribuiscono l'un l'altra al rispettivo mantenimento. Lo SC può favorire l'insorgenza di FA attraverso molteplici meccanismi tra cui l'incremento delle pressioni di riempimento cardiache e il conseguente stiramento delle pareti atriali. Tali fenomeni favoriscono l'insorgenza del rimodellamento atriale con fibrosi interstiziale e l'attivazione degli stretch-activated ion channels, responsabili della dispersione e allungamento dei periodi refrattari<sup>13</sup>. Inoltre, l'iper-accumulo di calcio intracellulare secondario alla down-regulation dei recettori rianodinici e della Ca<sup>++</sup>-ATPase del reticolo sarcoplasmatico è un fenomeno frequentemente documentato e responsabile di post-depolarizzazioni tardive e attività triggerata<sup>13</sup>. Pertanto, lo SC favorisce l'insorgenza della FA sia attraverso la creazione del substrato anatomico che facilita la comparsa di circuiti di rientro, sia producendo le basi funzionali dell'attività ectopica atriale responsabile dell'insorgenza della FA<sup>9</sup>.

I meccanismi attraverso cui la FA può provocare la comparsa di SC e favorire il deterioramento del compenso emodinamico comprendono: 1) lo scarso controllo della frequenza cardiaca che, se si mantiene persistentemente elevata (i.e. >120 bpm), può determinare l'insorgenza di una cardiomiopia mediata da tachicardia<sup>14</sup>; 2) l'irregolarità della risposta ventricolare con l'alterarsi di cicli brevi (in cui il riempimento ventricolare è sub-ottimale) e di cicli lunghi (non in grado di compensare completamente l'insufficiente riempimento ventricolare indotto dai precedenti)<sup>15</sup>; 3) la perdita della capacità contrattile atriale che, oltre a favorire la riduzione del riempimento ventricolare, soprattutto nei pazienti affetti da disfunzione diastolica, è responsabile dell'insorgenza di insufficienza valvolare atrio-ventricolare<sup>15</sup>.

Questi presupposti fisiopatologici sembrerebbero suggerire una solida base razionale alle strategie terapeutiche volte al ripristino del ritmo sinusale nei pazienti affetti da FA e SC. Tuttavia, le evidenze scientifiche prodotte fino a oggi non hanno ancora permesso di stabilire inequivocabilmente la superiorità del "controllo del ritmo" rispetto al "controllo della frequenza". Una delle possibili spiegazioni di tale incertezza è che la maggioranza degli studi condotti ha perseguito il "controllo del ritmo" attraverso l'impiego dei farmaci antiaritmici che presentano un elevato profilo di rischio (soprattutto pro-aritmico) nei pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra. Ciò è stato efficacemente dimostrato da una sotto-analisi dello studio AFFIRM che ha messo in evidenza un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza derivante dal mantenimento del ritmo sinusale (Hazard Ratio 0.53, 99% confidence intervals 0.39 – 0.72), vanificato però dagli effetti negativi dei farmaci antiaritmici (Hazard Ratio 1.49, 99% confidence intervals 1.11 – 2.01)<sup>16</sup>. Recentemente, due grandi studi osservazionali condotti su pazienti affetti da FA hanno confermato questi dati evidenziando una superiorità della strategia "controllo del ritmo" rispetto al "controllo della frequenza" sia in termini di sopravvivenza a lungo termine<sup>17</sup> che di incidenza di ictus<sup>18</sup>. Tra i farmaci a disposizione per il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e scompenso cardiaco, l'amiodarone è quello che ha fornito i risultati più convincenti<sup>19</sup>. Tuttavia, i frequenti effetti avversi (ad es. tiroidei, polmonari, epatici) derivanti dall'assunzione di tale farmaco ne limitano notevolmente l'utilizzo a lungo termine e hanno favorito nel corso degli anni la diffusione degli approcci ablativi transcateretere sia in fase precoce, finalizzati al

trattamento del substrato responsabile della FA, sia in fase avanzata con l'approccio "ablate and pace" mirato al controllo dell'elevata frequenza ventricolare attraverso l'ablazione del nodo atrio-ventricolare associato all'impianto di un pacemaker definitivo. L'ablazione transcateretere della FA rappresenta una valida alternativa ai farmaci antiaritmici per il ripristino del ritmo sinusale nei pazienti affetti contemporaneamente da SC e FA. Tuttavia, nonostante i notevoli progressi tecnologici che hanno consentito il miglioramento dell'efficacia e della sicurezza della procedura di ablazione nonché la sua diffusione su scala mondiale, l'impiego di tale metodica nei pazienti affetti da SC e FA è stato ancora relativamente poco studiato. I risultati a disposizione derivano dai pochi studi osservazionali condotti negli ultimi 10 anni, nei quali sono stati arruolati complessivamente meno di 500 pazienti con concomitante disfunzione ventricolare sinistra e concomitante FA. Tali ricerche hanno dimostrato la fattibilità della procedura insieme al suo profilo di sicurezza e hanno evidenziato buone percentuali di successo dell'ablazione transcateretere della FA (tab. I).

Gli studi sopra riportati hanno però descritto risultati a medio termine. L'esito dell'ablazione transcateretere sulla persistenza del ritmo sinusale a lungo termine era infatti sconosciuto fino a una recente pubblicazione da parte del nostro gruppo <sup>27</sup>. In questa esperienza, circa 200 pazienti con frazione d'eiezione ridotta (<50%) sono stati sottoposti ad ablazione transcateretere della FA e seguiti per 46.2 (16.4-63.5) mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a isolamento delle vene polmonari e l'85% anche a lesioni lineari aggiuntive in atrio sinistro. In totale si sono riscontrate complicanze procedurali nel 5.6% dei casi; inoltre, il 30% dei pazienti ha richiesto una seconda procedura a causa di una recidiva sintomatica della aritmia. Durante il follow-up a lungo termine circa il 62% dei pazienti è rimasto libero dall'aritmia. La classe funzionale NYHA è migliorata di almeno un punto nel 71% dei pazienti in cui era stato ottenuto il ripristino del ritmo sinusale ma solo nel 48% dei pazienti in cui l'aritmia recidivava (p=0.003). Il beneficio della persistenza del ritmo sinusale è stato anche confermato dai parametri ecocardiografici: la frazione di eiezione (p=0.047) e il rigurgito mitralico (p<0.001) sono migliorati maggiormente tra i pazienti in ritmo sinusale rispetto a quelli in FA. Ad un'analisi multivariata il mantenimento del ritmo sinusale nel corso del follow-up è emerso come predittore indipendente (OR 4.26 95% CI 1.69-10.74, p=0.002) di miglioramento clinico, definito come riduzione di almeno una classe funzionale NYHA e associato a un aumento relativo della frazione di eiezione di almeno il 10%.

Tabella I - Studi osservazionali sull'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale in pazienti con scompenso cardiaco.

Studio	N° pazienti	FU	1° procedura	Redo	Successo	Modifica FE (%)
Hsu 2004 <sup>20</sup>	58	12	28%	50%	78%	35→56
Chen 2004 <sup>21</sup>	94	14	52%	22%	73%	36→41
Tondo 2006 <sup>22</sup>	40	14	55%	33%	87%	33→47
Gentlesk 2007 <sup>23</sup>	67	6	55%	31%	86%	42→56
Nademanee 2008 <sup>24</sup>	129	27	-	21%	79%	30→37
Lutomsky 2008 <sup>25</sup>	18	6	50%	-	-	41→52
De Potter 2010 <sup>26</sup>	36	16	50%	31%	69%	42→58

Questi risultati a lungo termine appaiono sicuramente incoraggianti, soprattutto alla luce dell'esito a lungo termine dell'ablazione transcateretere della FA in pazienti con frazione di eiezione conservata. Per esempio, Weerasooriya et al.<sup>28</sup> hanno seguito 100 pazienti con FA parossistica o persistente nel tempo dopo aver eseguito un'ablazione transcateretere e hanno riscontrato che la libertà dall'aritmia era 87%, 81% e 63% rispettivamente a uno, due e cinque anni dalla procedura. Inoltre la metà dei casi era stata necessaria più di una procedura.

I risultati finora presentati devono essere tenuti in adeguata considerazione, ma si basano su studi osservazionali non randomizzati. Ad oggi, solo due piccoli studi clinici randomizzati hanno valutato l'esito dell'ablazione transcateretere in pazienti con SC.

Lo studio PABA-CHF<sup>29</sup> è uno studio multicentrico randomizzato che ha arruolato 81 pazienti con FA sintomatica e refrattaria a farmaci antiaritmici, frazione di eiezione < 40% e classe NYHA II o III. Un braccio di intervento comprendeva l'isolamento delle vene polmonari, un altro l'ablazione del nodo atrio-ventricolare preceduta da impianto di pacemaker biventricolare. L'end point primario dello studio ha valutato il miglioramento ecocardiografico della frazione di eiezione, la distanza percorsa al test del cammino in 6 minuti e il punteggio al questionario "Minnesota Living with Heart Failure" sulla qualità della vita. Dopo i 6 mesi di follow-up i pazienti sottoposti a isolamento delle vene polmonari hanno riportato una frazione di eiezione superiore rispetto al gruppo di confronto (35% vs. 28%,  $P < 0.001$ ). La capacità funzionale al test del cammino è inoltre risultata aumentata di circa 70 metri nei pazienti sottoposti ad ablazione della FA in confronto ai 16 metri ( $p < 0.001$ ) del gruppo sottoposto ad ablazione del nodo AV. Circa il questionario sulla qualità di vita (punteggi bassi indicano una migliore qualità), nel gruppo sottoposto a isolamento delle vene polmonari il punteggio medio passava da 89 a 60, mentre nel braccio di confronto si riduceva da 89 ad 82 ( $p < 0.001$ ).

Più recentemente, un secondo studio randomizzato ha confermato questi incoraggianti risultati dell'ablazione transcateretere nei pazienti con SC. In questo trial<sup>30</sup> 41 pazienti con FA persistente e disfunzione ventricolare severa (frazione di eiezione media 19%) sono stati sottoposti ad ablazione dell'aritmia tramite isolamento delle vene polmonari, linee atriali aggiuntive e potenziali frammentati o a strategia di controllo della frequenza cardiaca farmacologica. Nonostante una percentuale di complicanze periprocedurali rilevanti in questa popolazione fragile di pazienti (circa il 15%) il gruppo sottoposto ad ablazione transcateretere dell'aritmia ha riportato un aumento più consistente della frazione di eiezione, valutata tramite imaging con radionuclidi, rispetto a quelli trattati con controllo della frequenza cardiaca (+8.2 versus +1.4;  $p = 0.032$ ).

Alla luce dell'esiguità dei dati, nonostante l'alta prevalenza delle due patologie, una meta-analisi precedente alla pubblicazione dei dati a lungo termine da parte del nostro gruppo ha tentato di trarre delle conclusioni sull'argomento<sup>31</sup>. In questa analisi sono stati valutati i parametri clinici e strumentali prima e dopo l'ablazione transcateretere. In particolare, oltre alla frazione di eiezione, sono stati valutati i diametri atriali e ventricolari, la presenza di rigurgito mitralico oltre a parametri clinici quali la classe NYHA, il test del cammino dei 6 minuti o questionari sulla qualità di vita. Dai dati presentati nella

meta-analisi è emerso un tasso di recidive dopo la prima procedura piuttosto elevato, tra il 45% e il 73% nei diversi studi, con la necessità di eseguire un numero di seconde procedure maggiore del 50% – rispetto ai pazienti con cuore strutturalmente sano – per poter ottenere un successo terapeutico accettabile. Considerando invece le procedure multiple, il tasso di successo finale ad un follow-up tra 6 e 27 mesi raggiunge valori compresi tra il 69% e il 92%. Nonostante l'alto profilo di rischio di questi pazienti, l'incidenza della complicanze è risultata relativamente bassa, paragonabile a quella riportata nella popolazione generale<sup>32</sup>. Il tasso di complicanze procedurali si era mantenuto infatti pari a quello registrato tra la popolazione generale (3.5% versus 2.5%,  $p = 0.55$ ), confermando come la procedura possa essere considerata sicura ed efficace anche in questa categoria di pazienti. In generale, la frazione d'eiezione ventricolare sinistra era aumentata mediamente dell'11% ( $p < 0.001$ ) in seguito all'ablazione, con un miglioramento della qualità di vita sia per quanto riguarda i sintomi che il compenso clinico.

Alla luce di quanto disponibile in letteratura, quindi, l'ablazione transcateretere della FA in pazienti con SC è potenzialmente in grado di modulare gli effetti dannosi dell'aritmia, a medio e a lungo termine, sia sulla funzione cardiaca sia sul compenso clinico e qualità di vita del paziente. Sicuramente l'analisi di nuovi dati emergenti dai trial in corso su pazienti con FA e insufficienza ventricolare sinistra, come il CASTLE-AF<sup>33</sup>, potranno aggiungere importanti informazioni sull'argomento, soprattutto a riguardo di endpoint cardiovascolari forti (per esempio la mortalità cardiovascolare). Nel frattempo, ci si può domandare se esistano candidati ideali all'ablazione transcateretere. Senza dubbio la selezione stessa dei pazienti ha dimostrato di influenzare il tasso di successo. Alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di recidive sono ben conosciuti: l'età avanzata, la dilatazione atriale sinistra e la durata dell'aritmia. In una popolazione di 330 pazienti con FA sottoposti ad ablazione transcateretere la presenza di un volume atriale sinistro superiore a 135 ml è emerso come fattore predittivo indipendente di recidiva a 15 mesi di follow-up (area della curva ROC 0.651,  $p < 0.001$ )<sup>34</sup>. In una seconda serie di 148 pazienti, dopo 13 mesi di follow-up il diametro anteroposteriore dell'atrio di sinistra prima della procedura era associato a ricorrenza (HR 1.11; 95% CI 1.05-1.18,  $P = 0.001$ ) dopo isolamento circonfenziale delle vene polmonari<sup>35</sup>. Infine, anche la semplice valutazione della durata della FA prima della procedura di ablazione è correlata con l'esito, come riportato di recente in una serie di un centinaio di pazienti giapponesi. In questa esperienza, la durata di oltre 1.9 anni dell'aritmia prima della procedura veniva indicata, sulla base di un'analisi dell'area della curva ROC, come un cut-off per proporre o meno la procedura al paziente<sup>36</sup>.

Nei casi che evolvono verso la FA permanente e in cui sia l'approccio con farmaci antiaritmici sia l'ablazione dei substrati elettroanatomici responsabili dell'aritmia permetterebbero difficilmente, o con un rischio eccessivo di complicanze, il ripristino del ritmo sinusale, è proponibile l'approccio *ablate and pace*. Sebbene inizialmente la metodica prevedesse l'ablazione del nodo atrio-ventricolare associata all'impianto di un pacemaker convenzionale, recenti studi hanno evidenziato come nei pazienti affetti da SC e FA permanente il concomitante impianto di un sistema di stimolazione biventricolare possa fornire significativi benefici sia in termini di sopravvivenza che di ospedalizzazione<sup>37</sup>.

In conclusione, l'ablazione transcatetere rappresenta una valida opzione per il trattamento della FA sintomatica resistente a terapia farmacologica in pazienti con SC. In tale categoria di pazienti, infatti, le complicanze e il successo della procedura, se effettuata in una fase precoce della patologia, sono sovrapponibili a quelle descritte nella popolazione generale. Alla luce della dimostrazione del beneficio clinico e strumentale legato al mantenimento del ritmo sinusale sia a medio sia a lungo termine, in attesa di studi clinici randomizzati riportanti endpoint cardiovascolari forti, l'ablazione transcatetere può essere proposta a pazienti con dimensione atriale sinistra e persistenza dell'aritmia non eccessive.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Braunwald E.* Shattuck Lecture: cardiovascular medicine at the term of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337:1360-69
- 2) *European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, 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; 19:2369-429
- 3) *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
- 4) *Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-46
- 5) *Mosterd A, Hoes AW.* Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137-46
- 6) *SEOSI Investigators.* Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997;18:1457-64
- 7) *Anter E, Jessup M, Callans DJ.* Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation* 2009; 119:2516-25
- 8) *Maisel WH, Stevenson LW.* Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91:2D-8D
- 9) *Savelieva I, John Camm A.* Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. *Europace* 2004 Sep; 5 Suppl 1:S5-19
- 10) *Ahmed A, Perry GJ.* Incident atrial fibrillation and mortality in older adults with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:1118-21
- 11) *Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al.* Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26:1303-08
- 12) *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; 107:2920-25
- 13) *Li D, Melnyk P, Feng J, et al.* Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation* 2000; 101:2631e8
- 14) *Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al.* Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:709-15
- 15) *Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, et al.* Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1039-45
- 16) *The 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
- 17) *Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, et al.* Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2012; 172:997-1004
  - 18) *Tsadok MA, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Pilote L.* Rhythm versus rate control therapy and subsequent stroke or transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126(23):2680-7
  - 19) *Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al.* Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98:2574-9
  - 20) *Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:2373-83
  - 21) *Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al.* Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1004-9
  - 22) *Tondo C, Mantica M, Russo G, et al.* Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:962-70
  - 23) *Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, et al.* Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:9-14
  - 24) *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
  - 25) *Lutomsky BA, Rostock T, Koops A, et al.* Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation improves cardiac function: a prospective study on the impact of atrial fibrillation ablation on left ventricular function assessed by magnetic resonance imaging. *Europace* 2008; 10:593-9
  - 26) *De Potter T, Berruezo A, Mont L, et al.* Left ventricular systolic dysfunction by itself does not influence outcome of atrial fibrillation ablation. *Europace* 2010; 12:24-9
  - 27) *Anselmino M, Grossi S, Scaglione M, et al.* Long-Term Results of Transcatheter Atrial Fibrillation Ablation in Patients with Impaired Left Ventricular Systolic Function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02419.x.
  - 28) *Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al.* Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:160-6
  - 29) *Khan MN, Jaïs 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
  - 30) *MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, et al.* Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011 May; 97(9):740-7
  - 31) *Wilton SB, Fundytus A, Ghali WA, et al.* Meta-analysis of the effectiveness and safety of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with versus without left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2010; 106:1284-91
  - 32) *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; 3:32-38

- 33) *Marrouche NF, Brachmann J.* CASTLE-AF Steering Committee. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF) - study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009 Aug; 32(8):987-94
- 34) *Anselmino M, Scaglione M, Blandino A, et al.* Pulmonary veins branching pattern, assessed by magnetic resonance, does not affect transcatheter atrial fibrillation ablation outcome. *Acta Cardiol* 2010; 65(6):665-74
- 35) *Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al.* Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007 Apr; 28(7):836-41
- 36) *Takahashi Y, Takahashi A, Kuwahara T, et al.* Clinical characteristics of patients with persistent atrial fibrillation successfully treated by left atrial ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 Oct; 3(5):465-71
- 37) *Gasparini M, Auricchio A, Metra M, et al.* Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29:1644-52