

*Commissione Regionale Dispositivi Medici*  
(Determinazione Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali n. 13141/2008)

## **Crioablazione nel trattamento delle tachiaritmie atriali**

**Kit Cryo<sup>®</sup> da utilizzare con Cryo Console  
Medtronic Cryocath LP**



**Evidence Report**

**Giugno 2013**



# INDICE

PREMESSA .....	4
CARATTERISTICHE DEL DISPOSITIVO KIT CRYO .....	5
INDICAZIONI D'USO/CONTROINDICAZIONI ALL'USO RIPORTATE IN SCHEDA TECNICA .....	7
DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA KIT CRYO .....	9
INQUADRAMENTO DELLE TACHIARITMIE SOPRAVENTRICOLARI .....	11
Fibrillazione Atriale .....	11
Tachicardia reciprocante nodale .....	12
Sindrome di Wolff-Parkinson-White .....	12
Flutter atriale .....	13
CONTESTO REGIONALE .....	13
ALTERNATIVE DISPONIBILI .....	13
RICERCA BIBLIOGRAFICA .....	13
Trattamento della Fibrillazione Atriale (FA).....	14
Trattamento della Tachicardia reciprocante nodale (AVNRT).....	15
Trattamento del Flutter Atriale.....	15
Trattamento della Sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) .....	16
COSTI .....	16
VALUTAZIONE DELLA CRDM .....	17
MONITORAGGIO .....	17
BIBLIOGRAFIA.....	18
SITOGRAFIA .....	21
Allegato 1 .....	22
Strategia di Ricerca .....	22
Criteri di selezione degli studi .....	23
Diagramma della revisione della letteratura .....	24
Allegato 2a Caratteristiche degli studi inclusi nella fibrillazione atriale .....	25
Allegato 2b Caratteristiche degli studi inclusi nella tachicardia reciprocante nodale .....	32
Allegato 2c Caratteristiche degli studi inclusi nel Flutter atriale .....	37
Allegato 2d Caratteristiche degli studi inclusi nella Sindrome di Wolff-Parkinson-White .....	41
Allegato 3a Valutazione critica studi inclusi nella fibrillazione atriale.....	42
Allegato 3b Valutazione critica studi inclusi nella tachicardia reciprocante nodale .....	50
Allegato 3c Valutazione critica studi inclusi nel Flutter atriale.....	56
Allegato 3d Valutazione critica studi inclusi nel Wolff-Parkinson-White .....	60
Allegato 4 Funzionamento del catetere per crioablazione ARCTIC FRONT® + ACHIEVE .....	61

## PREMESSA

Il presente documento analizza i dispositivi medici utilizzati nel trattamento delle tachicardie sopraventricolari (TSV). Le TSV hanno origine atriale, sono relativamente comuni, possono essere parossistiche, persistenti o croniche e raramente espongono il paziente ad un pericolo di vita importante.

I pazienti affetti da TSV sono di varia età, di ambo i sessi e spesso hanno altre patologie associate (ad es. ipertensione, insufficienza cardiaca...). Le TSV non sono generalmente causa di ricovero, bensì di frequenti accessi al pronto soccorso.

Comprendono la fibrillazione atriale, il flutter atriale, la tachicardia reciprocante nodale e la Sindrome di Wolff – Parkinson – White.

Le Linee Guida 2003 ACCF/AHA/ESC per il trattamento dei pazienti con tachicardie sopraventricolari raccomandano l'utilizzo della procedura di ablazione transcatetere in casi selezionati refrattari alla terapia farmacologica e persistenza di sintomi. La sorgente di energia abitualmente impiegata è rappresentata dalla radiofrequenza (RF): la crioenergia unitamente agli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità, rappresentano energie alternative di più recente introduzione.

La tecnica di crioablazione sfrutta i principi della termoablazione unendoli a quelli della crioterapia.

La tecnica di crioablazione necessita dell'impiego di specifici cateteri, che vengono di seguito descritti.

## CARATTERISTICHE DEL DISPOSITIVO KIT CRYO

<b>Tipologia del DM</b>	Kit costituito dal software, da caterere per crioablazione cardiaca ed altri accessori per il trattamento percutaneo delle aritmie cardiache
<b>Nome commerciale</b>	Kit CRYO da utilizzare con CryoConsole
<b>Fabbricante</b>	Cryocath Technologies, Inc
<b>Fornitore</b>	Medtronic, SpA
<b>Classe di rischio</b>	ARCTIC FRONT: III ACHIEVE: III FLEXCATH: III AGO RICURVO BROCKENBROUGH: III MARINR CS: III FREEZOR, FREEZOR XTRA, FREEZOR MAX: III CRYOCONSOLE: IIb
<b>Prezzo indicativo</b>	5517.60€/paziente ARCTIC FRONT 4220€/paziente FREEZOR (media vari modelli)
<b>Certificazione CE</b>	ACHIEVE: Agosto 2010 AGO RICURVO BROCKENBROUGH: Maggio 2010 ARCTIC FRONT: Agosto 2010 CRYOCONSOL: Aprile 2012 FLEXCATH : Dicembre 2012 FREEZOR CRYOCATH TECHNOLOGIES INC.: Marzo 2009 (fuori commercio da marzo 2011 per variazione denominazione del fabbricante). FREEZOR MEDTRONIC CRYOCATH LP: Aprile 2011 FREEZOR XTRA CRYOCATH TECHNOLOGIES INC.: Giugno 2009 (fuori commercio da marzo 2011 per variazione denominazione del fabbricante). FREEZOR XTRA MEDTRONIC CRYOCATH LP: Gennaio 2012 FREEZOR MAX MEDTRONIC CRYOCATH LP: Aprile 2010 MARINR CS: Dicembre 2010
<b>Approvazione FDA</b>	ACHIEVE: Aprile 2011 ARCTIC FRONT: Dicembre 2010 FLEXCATH: Giugno 2008 FREEZOR CRYOCATH TECHNOLOGIES INC.: Aprile 2003 FREEZOR MEDTRONIC CRYOCATH LP: Aprile 2011 FREEZOR XTRA CRYOCATH TECHNOLOGIES INC.: 2003 FREEZOR XTRA MEDTRONIC CRYOCATH LP: 2011 FREEZOR MAX MEDTRONIC CRYOCATH LP: 2011 Approvazioni FDA ma con data non reperita: AGO RICURVO BROCKENBROUGH, MARINR CS, CRYOCONSOLE

FABBRICANTE			DISPOSITIVO MEDICO		
Denominazione	Codice attribuito da fabbricante	Nome commerciale e modello	Identificativo di registrazione BD/RDM	CND	Descrizione CND
MEDTRONIC CRYOCATH LP.	2AF281 2AF231	ARCTIC FRONT	394952/R	C020302	ELETTROCATETERI PER ABLAZIONE CON CRIOENERGIA DI FOCI ARITMOGENI
MEDTRONIC ABLATION FRONTIERS, LLC.	990063-015 990063-020	ACHIEVE	357545/R	C02010499	ELETTROCATETERI MULTIPOLARI PER ARITMOLOGIA - ALTRI
MEDTRONIC CRYOCATH LP	3FC10 3FC12	FLEXCATH INTRODUTTORE ORIENTABILE	394958/R	C0502	INTRODUTTORI VALVOLATI PER APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO
MEDTRONIC INC.	EP003994S EP003997S	AGO RICURVO BROCKENBROUGH	94911/R	C019015	KIT PER PUNTURA TRANSETTALE
MEDTRONIC INC.	043302M 043325M 043328M	MARINR CS	101705/R	C02010403	ELETTROCATETERI MULTIPOLARI DIREZIONABILI PER ARITMOLOGIA
MEDTRONIC CRYOCATH LP	106E2	CRYOCONSOLE	394869/R	Z12059011	APPARECCHIATURE PER ABLAZIONE CARDIACA
MEDTRONIC CRYOCATH LP	207F1; 207F3; 207F5	FREEZOR	116370/R (sostituito da 394901/R)	C020302	ELETTROCATETERI PER ABLAZIONE CON CRIOENERGIA DI FOCI ARITMOGENI
MEDTRONIC CRYOCATH LP	217F1; 217F3; 217F5	FREEZOR XTRA	116371/R (sostituito da 394946/R)	C020302	ELETTROCATETERI PER ABLAZIONE CON CRIOENERGIA DI FOCI ARITMOGENI
MEDTRONIC CRYOCATH LP	209F3; 209F5	FREEZOR MAX	394943/R	C020302	ELETTROCATETERI PER ABLAZIONE CON CRIOENERGIA DI FOCI ARITMOGENI

## INDICAZIONI D'USO/CONTROINDICAZIONI ALL'USO RIPORTATE IN SCHEDA TECNICA DEI CRIOCATETERI

### a) ARCTIC FRONT

Trattamento di crioablazione delle aritmie cardiache con particolare riferimento alla fibrillazione atriale parossistica (FAP). Il catetere per crioablazione ARCTIC FRONT è usato per indurre la necrosi delle fibre miocardiche responsabili della FAP generalmente localizzate nella giunzione fra atrio sinistro e vene polmonari.

Il catetere ARCTIC FRONT è disponibile con queste caratteristiche:

Codice	Descrizione a listino	Diametro pallone	Diametro del catetere	Lunghezza
2AF231	Catetere e pallone monouso flessibile con lume per guida per isolamento delle vene polmonari mediante crioablazione. Diametro massimo guida 0.035". Deflessione bidirezionale della punta a 45°. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX.	23 mm	10,5 Fr	140 cm.
2AF281	Catetere e pallone monouso flessibile con lume per guida per isolamento delle vene polmonari mediante crioablazione. Diametro massimo guida 0.035". Deflessione bidirezionale della punta a 45°. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX.	28 mm	10,5 Fr	140 cm.

L'uso dell'ARCTIC FRONT è controindicato:

- nel ventricolo, a causa del pericolo di intrappolamento del catetere nelle corde tendinee;
- nei pazienti affetti da infezioni sistemiche attive;
- in condizioni in cui la manipolazione del catetere all'interno del cuore potrebbe non essere sicura (per es. per la presenza di un trombo murale intracardiaco);
- nei pazienti affetti da crioglobulinemia;
- nei pazienti con uno o più stent venosi polmonari.

### b) FREEZOR

I cateteri FREEZOR sono destinati al trattamento delle aritmie cardiache tramite ablazione. Sono disponibili tre diverse tipologie di catetere FREEZOR differenti nelle caratteristiche morfologiche.

Sono cateteri monouso flessibili e orientabili specificamente disegnati per la crioablazione focale del tessuto cardiaco e destinati al trattamento delle aritmie cardiache mediante crioablazione.

I particolari sono riportati nella tabella sottostante:

<b>Codice</b>	<b>Descrizione a listino</b>	<b>Curva</b>	<b>Diametro</b>	<b>Lunghezza</b>
FREEZOR 207F1	Catetere per crioablazione intracardiaca dotato di elettrodo distale con termocoppia. Curvatura monodirezionale. Elettrodi n.4 Spaziatura 2-5-2 Elettrodo distale 4 mm. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX.	47 mm	7 Fr	108 cm
FREEZOR 207F3	Catetere per crioablazione intracardiaca dotato di elettrodo distale con termocoppia. Curvatura monodirezionale. Elettrodi n.4 Spaziatura 2-5-2 Elettrodo distale 4 mm. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX.	53 mm	7 Fr	108 cm
FREEZOR 207F5	Catetere per crioablazione intracardiaca dotato di elettrodo distale con termocoppia. Curvatura monodirezionale. Elettrodi n.4 Spaziatura 2-5-2 Elettrodo distale 4 mm. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX.	58 mm	7 Fr	108 cm
FREEZOR XTRA 217F1	Catetere per crioablazione intracardiaca dotato di elettrodo distale con termocoppia. Curvatura monodirezionale. Elettrodi n.4 Spaziatura 2-5-2. Elettrodo distale 6mm. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX.	49 mm	7 Fr	108 cm
FREEZOR XTRA 217F3	Catetere per crioablazione intracardiaca dotato di elettrodo distale con termocoppia. Curvatura monodirezionale. Elettrodi n.4 Spaziatura 2-5-2. Elettrodo distale 6mm. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX.	55 cm	7 Fr	108 cm
FREEZOR XTRA 217F5	Catetere per crioablazione intracardiaca dotato di elettrodo distale con termocoppia. Curvatura monodirezionale. Elettrodi n.4 - Spaziatura 2-5-2. Elettrodo distale 6mm. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX	60 mm	7 Fr	108 cm
FREEZOR MAX 209F3	Catetere per crioablazione intracardiaca dotato di elettrodo distale con termocoppia. Curvatura monodirezionale.	55 mm	9 Fr	9 Fr (90cm)



	Elettrodi n.4 - Spaziatura 3-5-2- Elettrodo distale 8mm. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX			
FREEZOR MAX 209F5	Catetere per crioablazione intracardiaca dotato di elettrodo distale con termocoppia. Curvatura monodirezionale. Elettrodi n.4 Spaziatura 3-5-2. Elettrodo distale 8mm. Cavi di connessione mod. 2035U e mod. 203CX	66 mm	9 Fr	9 Fr (90cm)

L'impiego dei cateteri FREEZOR è controindicato in pazienti con infezioni sistemiche in corso, crioglobulinemia e altre condizioni in cui la manipolazione del catetere potrebbe costituire un pericolo (es. trombosi murale intracardiaca).

## DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA KIT CRYO

Il kit CRYO è costituito da: CRYOCONSOLE, catetere a pallone ARCTIC FRONT, catetere di mappaggio ACHIEVE, introduttore orientabile FLEXCATH, ago di BROCKENBROUGH ed elettrocatetere diagnostico MARINR CS.

Nello specifico:

1) **CRYOCONSOLE**: insieme ai suoi componenti e cateteri specifici, è destinata all'uso nelle procedure di ablazione cardiaca.

In modalità *CryoMapping* (con cateteri compatibili Medtronic che supportano questa funzione), la console determina un'alterazione nella conduzione cardiaca per consentire la verifica del sito di ablazione e la posizione corretta della punta del catetere.

In modalità *CryoAblation*, i segmenti di raffreddamento dei cateteri raggiungono temperature di crioablazione sufficienti a causare la necrosi del tessuto. Durante la procedura viene impiegato il protossido di azoto come refrigerante liquido pressurizzato erogato da un serbatoio che si trova nella console. Il refrigerante fluisce in una tubazione estremamente sottile, giungendo, attraverso il cavo ombelicale coassiale e il corpo del catetere, al segmento di raffreddamento del catetere per crioablazione. All'interno del segmento di raffreddamento del catetere, il protossido di azoto evapora non appena fuoriesce dal tubo di erogazione. Evaporando, il liquido assorbe calore dal tessuto attorno al segmento di raffreddamento del catetere, raffreddando il tessuto. Il vapore riscaldato ritorna alla console attraverso un lume all'interno del corpo del catetere e del cavo ombelicale coassiale. Questo lume è tenuto costantemente sotto vuoto. La console per crioablazione smaltisce il vapore nel sistema di aspirazione della struttura ospedaliera o evacuazione.

2) **ARCTIC FRONT**: il catetere ARCTIC FRONT è costituito da un sistema a doppio pallone: il pallone interno contiene protossido di azoto, quello esterno è progettato per evitare la fuoriuscita del gas in caso di rottura del pallone interno. Il pallone esterno è monitorato da un sensore di pressione che, in caso di danneggiamento del pallone interno, invia un messaggio di errore alla console determinando così l'immediata interruzione dell'erogazione del gas refrigerante e lo

sgonfiamento di entrambi i palloni. La forma del pallone è stata concepita per il semplice posizionamento a livello dell'ostio della vena polmonare da isolare.

Una volta posizionato, dalla punta del catetere viene iniettata una miscela di solfato di bario per verificare l'occlusione della vena tramite fluoroscopia. Ad occlusione avvenuta si procede con l'erogazione del protossido di azoto: la circonferenza della vena a contatto col palloncino subisce una cicatrizzazione dovuta alla bassissima temperatura (-30/-40°C).

3) **ACHIEVE**: il catetere per mappatura ACHIEVE è un catetere intra-cardiaco per registrazione elettrofisiologica che consente la valutazione dell'isolamento delle vene polmonari durante la procedura di crioblazione con ARCTIC FRONT. Trattasi di un anello circolare con otto elettrodi equidistanti che mappano la conduzione elettrica tra l'atrio sinistro e le vene polmonari.

Viene posizionato nella giunzione fra atrio sinistro e vene polmonari attraverso la guida FLEXCATH: lungo il medesimo filo si estrae prima il catetere ACHIEVE ed a seguire l'ARCTIC FRONT che, poi, si espande. Si minimizza, così, il numero di scambi e si procede con la crioblazione utilizzando una singola puntura transettale.

4) **GUIDA FLEXCATH**: è una guaina unidirezionale, orientabile, che permette l'introduzione e la manovrabilità dei cateteri ARCTIC FRONT® e ACHIEVE®. È dotata di una valvola per consentire l'introduzione, l'estrazione e lo scambio dei cateteri e delle guide evitando l'ingresso di aria e riducendo al minimo la perdita di sangue.

5) **MARINR CS**: catetere studiato per l'utilizzo nelle procedure elettrofisiologiche diagnostiche. Il catetere può essere utilizzato per la registrazione di elettrocardiogrammi intracardiaci e per la stimolazione temporanea associata a studi elettrofisiologici.

6) I cateteri **FREEZOR** e **FREEZOR XTRA** offrono due diverse modalità: crioblazione e criomappaggio per interrompere la conduzione elettrica: ciò permette di controllare il sito di ablazione o di stabilire se il sito sia adatto all'ablazione. I parametri predefiniti per il criomappaggio sono una temperatura pari a -30°C ed una durata di 60 secondi.

A causa della complessità degli esami elettrofisiologici nella diagnosi delle aritmie, è possibile utilizzare fino a 4 tecniche di criomappaggio differenti per determinare la posizione della punta del catetere.

Il catetere FREEZOR MAX trova impiego nel trattamento delle aritmie cardiache anche in associazione all'ARCTIC FRONT come dispositivo aggiuntivo nell'intervento di fibrillazione atriale parossistica, in alternativa a una seconda manovra con l'ARCTIC FRONT, nei seguenti casi:

- completamento dell'isolamento elettrico delle vene polmonari;
- crioblazione dei siti di insorgenza;
- formazione di linee di ablazione tra la vena cava inferiore e la valvola tricuspide.

I cateteri FREEZOR (FREEZOR, XTRA e MAX) vengono impiegati insieme alla console per crioblazione e ai componenti correlati.

La **procedura di crioblazione** può essere eseguita in anestesia totale o locale con sedazione: i cateteri sono introdotti per via percutanea attraverso una o entrambe le vene femorali. L'inserimento dei cateteri avviene con puntura transettale. I cateteri ACHIEVE e ARCTIC

FRONT/FREEZOR sono immessi attraverso l'introdotto orientabile FLEXCATH; l'elettrocaterere MARINR CS è introdotto attraverso un secondo introdotto.

Per gli interventi che richiedono l'impiego del catetere ARCTIC FRONT: una volta posizionato, l'ARCTIC FRONT viene espanso fino a toccare le pareti del miocardio: l'avvenuto contatto è confermato fluoroscopicamente.

Le pareti del catetere a pallone raggiungono bassissime temperature: la crioablazione della zona a contatto con il catetere si ottiene in circa 4 minuti. Tutte le vene polmonari sono trattate con la stessa modalità: il catetere per mappatura ACHIEVE valuta l'ottenimento del totale isolamento elettrico delle cellule miocardiche responsabili dell'aritmia.

Per un approfondimento sul funzionamento del criocaterere composto dai dispositivi ARCTIC FRONT e ACHIEVE combinati fra loro, si rimanda all'allegato 4.

Per gli interventi che richiedono l'impiego del catetere FREEZOR: quando il refrigerante viene erogato dalla console per crioablazione alla punta del catetere, la punta del criocaterere Freezor MAX raggiunge temperature di crioablazione. La punta del catetere presenta una termocoppia integrata per il rilevamento della temperatura. Il catetere viene introdotto nel sistema vascolare mediante tecniche convenzionali minimamente invasive.

## **INQUADRAMENTO DELLE TACHIARITMIE SOPRAVENTRICOLARI<sup>1</sup>**

### **Fibrillazione Atriale**

Si parla di fibrillazione atriale (FA) quando il battito cardiaco diventa irregolare e accelerato. La FA è il disturbo cronico del ritmo cardiaco più frequente: interessa l'1-2% della popolazione e le probabilità di sviluppare tale condizione aumentano con l'avanzare dell'età.

Nello studio ATRIA<sup>2</sup> la prevalenza rilevata è stata dello 0.1% nei soggetti di età inferiore ai 55 anni e del 9% in quelli di età superiore a 80 anni; nello studio FRAMINGHAM<sup>3</sup> la prevalenza registrata è stata dello 0.5% nella fascia di età tra 50 e 59 anni, 1.8% tra 60 e 69 anni, 4.8% tra 70 e 79 anni e 8.8% tra 80 e 89 anni.

Il 70% dei pazienti affetti da FA ha più di 65 anni, con un'età mediana di 75 anni. La prevalenza è maggiore negli uomini rispetto alle donne in tutte le fasce di età (in media 1.1% contro 0.8%).

Dati più limitati sono disponibili circa la prevalenza della FA in Italia. Uno studio prospettico condotto in Veneto in una popolazione di pazienti con età superiore a 65 anni ha mostrato una prevalenza del 4.2% tra 65 e 74 anni, 9.4% tra 75 e 84 anni e 17% negli ultra-ottantacinquenni.

Considerando i dati riportati dalla letteratura internazionale (prevalenza di FA pari a 1.0% della popolazione generale) si stima in Italia un numero di pazienti affetti da FA di circa 600.000 persone.

---

<sup>1</sup> Modificato da Joseph C. Segen, Dizionario di medicina moderna, Milano, McGraw-Hill, 2006. ISBN 978-88-386-3917-3

<sup>2</sup> Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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 May 9;285(18):2370-5.

<sup>3</sup> Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004 Aug 31;110(9):1042-6. Epub 2004 Aug 16.

I pazienti possono essere asintomatici o presentare alcuni sintomi di durata variabile quali palpitazioni, fatica o dolore al petto. La fibrillazione atriale si definisce parossistica quando il battito cardiaco torna spontaneamente alla normalità entro 7 giorni.

La FA è associata a un rischio aumentato di mortalità, eventi ischemici cerebrovascolari e scompenso cardiaco. Nello studio FRAMINGHAM<sup>2</sup> è stato dimostrato come la presenza di FA aumenti il rischio di morte di 1.5 volte negli uomini e 1.9 volte nelle donne, in maniera indipendente dalla presenza di altre eventuali patologie cardiovascolari concomitanti o dalla fascia di età considerata.

### **Tachicardia reciprocante nodale**

La tachicardia reciprocante nodale atrioventricolare, rappresenta la più comune fra le tachicardie parossistiche sopraventricolari (TPSV) dovute ad un meccanismo di rientro atrioventricolare.

Da un punto di vista epidemiologico la tachiaritmia è più frequente nelle donne. Solitamente non si associa a cardiopatia organica e la prima manifestazione clinica si ha nella terza o quarta decade di vita<sup>4</sup>.

È inusuale nei primi 5 anni di vita e rara nell'adolescenza. Il sintomo dominante è la palpitazione con esordio e termine improvviso cui possono associarsi angina, ansia, sincope, scompenso cardiocircolatorio. La gravità delle manifestazioni cliniche dipende dall'età del paziente, dalla durata e dalla frequenza della tachicardia e dalla presenza o meno di una cardiopatia associata<sup>3</sup>.

Si distinguono due tipologie di tachicardia reciprocante nodale:

- a) la forma tipica, detta "slow-fast", rappresenta circa il 90% dei casi e utilizza la via lenta per la conduzione anterograda e la via rapida per la conduzione retrograda.
- b) la forma atipica che si differenzia nella forma "slow-slow" e in quella "fast-slow". Nella prima forma il circuito utilizza due vie lente con diverse capacità di conduzione e periodo refrattario, mentre nella seconda l'impulso percorre la via rapida in senso anterogrado e la via lenta in senso retrogrado.

### **Sindrome di Wolff-Parkinson-White**

La sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) è una malattia da anomala conduzione cardiaca; è caratterizzata dalla presenza di uno o più fasci atrio-ventricolari accessori, che possono dare origine a episodi di tachicardia sporadica. La prevalenza media è stimata in 1/450 persone<sup>5</sup>.

La sindrome di WPW colpisce soprattutto i maschi (70% dei casi), in particolare quelli più giovani. Durante la vita fetale, gli atri sono collegati ai ventricoli da numerosi fasci che scompaiono dopo la nascita, fatta eccezione per uno: il fascio di His. Tuttavia, in alcuni pazienti possono persistere anche altri fasci. Queste vie accessorie bypassano il nodo atrio-ventricolare e causano una pre-eccitazione ventricolare e, in alcuni casi, episodi di tachicardia, che possono interrompersi,

---

<sup>4</sup>Orejarena LA, Vidaillet H Jr, DeStefano F, Nordstrom DL, Vierkant RA, Smith PN, Hayes JJ. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. J Am Coll Cardiol. 1998 Jan;31(1):150-7.

<sup>5</sup>Obeyesekere MN, Leong-Sit P, Massel D, Manlucu J, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Gula LJ, Klein GJ. Incidence of atrial fibrillation and prevalence of intermittent pre-excitation in asymptomatic Wolff-Parkinson-White patients: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2012 Sep 20;160(1):75-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.078. Epub 2012 Jun 12.

spontaneamente, oppure richiedono un trattamento farmacologico. La pre-eccitazione cardiaca può associarsi a una malformazione cardiaca, a una cardiomiopatia ipertrofica isolata, oppure alla malattia di Pompe o di Danon.

La sindrome di WPW può essere sporadica o familiare. La forma familiare è difficilmente identificabile, in quanto le vie accessorie non sono sempre attive. Può essere totalmente silente sia dal punto di vista clinico che all'elettrocardiogramma. Le mutazioni del gene PRKAG2 sono state associate alle forme familiari della sindrome di WPW. La diagnosi viene spesso posta in base al riscontro di disturbi del ritmo.

### **Flutter atriale**

E' una forma di tachicardia sopra-ventricolare da macro-rientro, poichè il circuito di rientro ingloba tutto il miocardio atriale destro. Il flutter atriale, nonostante sia meno frequente della fibrillazione atriale, risulta di non raro riscontro nella pratica quotidiana. E' un'aritmia benigna, che può essere sintomatica o non. I principali sintomi sono l'irregolarità del ritmo, la frequenza accelerata, l'angina. Se ne distinguono due forme: tipica ed atipica. Il limite superiore di frequenza che separa il flutter dalla fibrillazione atriale è di circa 350 batt/min, mentre il limite inferiore dell'aritmia non è ben definibile (possibilità di frequenze anche inferiori ai 240 batt/min).

## **CONTESTO REGIONALE**

Si è utilizzato come riferimento del contesto regionale l'analisi del flusso dei consumi dei Dispositivi Medici – Di.Me - anno 2012, pur con qualche incertezza sulla completezza del dato.

Da tale flusso risulta che la tecnologia CRYO Cath® non risulta essere utilizzata in nessun ospedale della Regione Emilia-Romagna. Il catetere MARINR risulta utilizzato presso l'Azienda Ospedaliera di Parma.

Dall'analisi del Registro Regionale di Aritmologia Interventiva (RERAI) negli anni 2011 e 2012 risultano eseguite in regione Emilia-Romagna, un totale di 20 procedure di crioablazione, presso le aziende USL di Bologna, Rimini e Piacenza, ospedaliere di Reggio Emilia ospedaliero-universitarie di Ferrara, per le seguenti patologie: flutter atriale tipico, tachicardia atriale focale, tachicardia reciprocante da doppia via nodale comune/non comune ed occulta, WPW manifesto.

## **ALTERNATIVE DISPONIBILI**

Procedura di ablazione con radiofrequenza.

## **RICERCA BIBLIOGRAFICA**

E' stata condotta una revisione sistematica della letteratura relativa all'utilizzo della crioablazione nella fibrillazione atriale, reperendo gli studi pubblicati da gennaio 2005 a gennaio 2013 nelle principali banche dati biomediche, sui principali siti di HTA e di Linee Guida internazionali. Relativamente all'utilizzo della crioablazione nei pazienti con le restanti tachiaritmie sopraventricolari è stata condotta una revisione della letteratura primaria e secondaria pubblicata da gennaio 2005 a gennaio 2013.

Sono state considerate le raccomandazioni delle Linee Guida disponibili relative alla gestione delle aritmie sopraventricolari che prevedevano l'utilizzo della crioablazione.

Tutta la letteratura compresa nel documento è stata valutata per qualità metodologica in relazione alla presenza di bias ed alla pertinenza del disegno di ricerca, da due revisori indipendenti.

#### **a) STRATEGIA DI RICERCA**

Vedi allegato 1.

#### **b) SINTESI DEI RISULTATI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI**

### **Trattamento della Fibrillazione Atriale (FA)**

#### ***Revisione della letteratura***

L'analisi della letteratura sintetizzata nelle tabelle di cui all'allegato 2b, evidenzia una maggiore efficacia della crioablazione nella FA parossistica piuttosto che nella FA persistente. I risultati della revisione sistematica di Andrade (2011) evidenziano che l'impiego del catetere a pallone di 23 mm può essere associato ad una maggiore incidenza di paralisi al nervo frenico rispetto a quello di 28 mm. In generale, i dati di confronto tra la tecnica crioablazione e la radiofrequenza sono limitati e non sono disponibili risultati emersi da follow up a lungo termine anche se si evidenzia la necessità di una curva di apprendimento da parte degli operatori.

Dalla valutazione dei risultati emergono inoltre le seguenti criticità: non sempre è possibile la comparazione tra le due tecniche (radiofrequenza e crioablazione), in quanto talvolta utilizzate contemporaneamente nello stesso gruppo di pazienti; le popolazioni di pazienti reclutate è sempre piuttosto esigua (gli unici 2 RCT identificati analizzano la stessa popolazione di pazienti); si riscontrano bias di valutazione degli outcomes dichiarati (es. nel caso delle indagini diagnostiche quali la Risonanza Magnetica Nucleare, necessarie per la rilevazione lesioni ischemiche); le casistiche dei pazienti sono molto selezionate rendendo i risultati degli studi difficilmente generalizzabili alla popolazione generale.

#### ***Linee Guida***

La linea guida NICE IPG 427 del 2012 "Crioablazione con catetere a pallone per l'isolamento delle vene polmonari nella fibrillazione atriale"

(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13475/59308/59308.pdf>) autorizza l'esecuzione della procedura nei pazienti con FA refrattari o intolleranti alla terapia farmacologica, raccomandando **che l'intervento venga eseguito da cardiologi interventisti esperti in elettrofisiologia e procedure di ablazione complesse in strutture dotate di back-up cardiocirurgico** al fine di gestire le eventuali complicanze, prevedendo una raccolta dati in un database dedicato e incoraggiando la partecipazione a specifici progetti di ricerca.

La prima scelta per il trattamento della FA raccomandata, è l'approccio farmacologico con l'impiego di farmaci antiaritmici quali ad esempio amiodarone, flecainide, propafenone, sotalolo, metoprololo, dronedarone e digitale (quest'ultima sconsigliata nel trattamento della fibrillazione atriale parossistica)<sup>6</sup>. Per quanto riguarda la prescrizione del dronedarone in Emilia-Romagna si precisa che la Commissione Regionale del Farmaco, pur mantenendo il dronedarone in PTR, ne vincola la prescrizione alla compilazione del Piano Terapeutico Regionale nei pazienti con FA

<sup>6</sup> Antonio Raviele et al Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013 G Ital Cardiol 2013;14(3):215-240

persistente dopo cardioversione con esito soddisfacente o con FA parossistica (documento PRT n. 114 aggiornato a settembre 2012<sup>7</sup>).

Le Linee Guida 2012 ACCF/AHA/HRS<sup>8</sup>, ESC 2012<sup>9</sup>, AIAC 2013<sup>6</sup> raccomandano l'utilizzo dell'ablazione nei pazienti con FA parossistica o persistente sintomatici e refrattari alla terapia farmacologica, ma non raccomandano l'utilizzo di una specifica fonte di energia.

Nell'aggiornamento 2013 delle Linee Guida AIAC PER LA GESTIONE E IL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE è riportato un maggior numero di paralisi del nervo frenico legate all'utilizzo della crioablazione con pallone.

### ***Trial ongoing***

In base a quanto riportato nel sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (febbraio 2013) risultano registrati 8 studi clinici in corso riferiti alla crioablazione condotta con catetere ARCTIC FRONT di cui 4 con singolo braccio e 4 verso gruppo di confronto (farmaco e radiofrequenza).

## **Trattamento della Tachicardia reciprocante nodale (AVNRT)**

### ***Revisione della letteratura***

L'analisi della letteratura sintetizzata nelle tabelle di cui all'allegato 2b, è basata su studi che in molti casi indicano solo end point secondari quali ad esempio i tempi delle procedure di ablazione. I periodi di follow up sono molto limitati (al massimo di 12 mesi) senza un confronto della crioablazione vs la radiofrequenza su casistiche di pazienti rappresentative della popolazione generale (alcuni studi applicano sui pazienti entrambe le procedure).

Dai dati emersi, si evidenzia un maggior controllo del dolore nei pazienti trattati con crioablazione ma parallelamente altri studi evidenziano che la procedura è correlata ad una maggiore frequenza di fallimento della procedura o ad un allungamento dei tempi della medesima.

### ***Linee Guida***

Le linee guida 2003 ACCF/AHA/ESC<sup>8,9</sup>, raccomandano l'ablazione transcatetere in caso di scarsa tolleranza della malattia e compromissione emodinamica (classe di raccomandazione I), ricorrenza della malattia sintomatica (classe di raccomandazione IIa).

## **Trattamento del Flutter Atriale**

### ***Revisione della letteratura***

L'analisi della letteratura sintetizzata nelle tabelle di cui all'allegato 2b, si basa su una metanalisi di RCT e non evidenzia la superiorità della procedura con crioablazione vs la radiofrequenza per il trattamento del flutter atriale di tipo 1. I revisori concludono che la scelta del trattamento dovrebbe essere effettuata sulla base dell'esperienza dell'operatore, dei costi della procedura e delle preferenze dei pazienti.

### ***Linee Guida***

<sup>7</sup> [http://www.saluter.it/documentazione/ptr/ptr/archivio-determine/det\\_ptr\\_13101\\_2012.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/ptr/archivio-determine/det_ptr_13101_2012.pdf/view)

<sup>8</sup> Cynthia M. Tracy et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: J Am Coll Cardiol. 2012;60(14):1297-1313. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.009

<sup>9</sup> A. John Camm 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation European Heart Journal (2012) 33, 2719–2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253

Le Linee Guida 2003 ACCF/AHA/ESC<sup>8,9</sup> raccomandano l'ablazione transcateretere in caso di persistenza dell'aritmia sintomatica e refrattarietà/intolleranza al trattamento farmacologico (classe di raccomandazione I).

## **Trattamento della Sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW)**

### **Revisione della letteratura**

Non è stato selezionato alcuno studio in quanto quelli reperiti presentano bias metodologici e non hanno superato la valutazione critica.

### **Linee Guida**

Nella Linea Guida 2003 ACCF/AHA/ESC<sup>8,9</sup>, l'ablazione transcateretere trova indicazione nelle forme con pre-eccitazione e sintomatiche (classe I) e asintomatiche (classe di raccomandazione IIa).

La Linea Guida 2011 ACCF/AHA/HRS<sup>8</sup> raccomanda l'ablazione transcateretere nei pazienti sintomatici affetti da FA e che presentano WPW, affetti da sincope dovuta alla rapida frequenza cardiaca o che presentano un periodo refrattario ridotto (classe di raccomandazione I).

Entrambe le linee-guida non fanno alcun riferimento specifico alla crioablazione.

## **c) INFORMAZIONI SULLA SICUREZZA SEGNALATI DALLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)**

Si riportano le informazioni relative alla sicurezza segnalate unicamente dalla FDA, in riferimento all'anno 2012:

- 7 segnalazioni di malfunzionamento del catetere ARCTIC FRONT che non hanno provocato alcuna conseguenza e sono state risolte con la sostituzione del dispositivo);
- 11 segnalazioni di eventi avversi relativi al catetere per mappatura ACHIEVE di cui 1 ha provocato il decesso del paziente a causa di perforazione del miocardio e 3 il ricovero presso una unità di terapia intensiva;
- 3 segnalazioni di eventi avversi relativi al catetere FREEZOR di cui 2 seri.

I codici FDA sono riportati nella sezione SITOGRAFIA.

## **COSTI**

Il costo indicativo per i dispositivi necessari all'intervento di ablazione con **radiofrequenza** è pari a circa 3.400 € IVA compresa, riferito al kit radiofrequenza ENSITE® con accessori.

Il costo riferito al kit per crioablazione Medtronic-Cryo Cath con ARCTIC FRONT e accessori è pari a 5.518 € IVA compresa, risultando pertanto superiore a quello previsto per la radiofrequenza.

Il costo riferito al kit per crioablazione Medtronic-Cryo Cath con FREEZOR è pari a 4.235 € IVA compresa a cui vanno aggiunti i costi degli eventuali accessori.



## VALUTAZIONE DELLA CRDM

**Data riunione: 10/06/2013**

### **RACCOMANDAZIONI D'USO**

**Quanto riportato di seguito esprime la posizione della Commissione Cardiologica Regionale, condiviso dalla CRDM.**

La procedura di crioablazione non è raccomandata nel trattamento della fibrillazione atriale per l'assente evidenza di superiorità di efficacia, per il maggiore rischio di complicanze e per i costi superiori alla tecnica routinaria con radiofrequenza.

La procedura di crioablazione al fine di ridurre il rischio di blocco atrioventricolare, può essere utilizzata prevalentemente in pazienti pediatrici/giovani (< 16 anni) affetti da Sindrome di Wolff Parkinson White (SPW), Tachicardie Atriali ectopiche ad origine prossima al fascio di His, Tachicardie Reciprocanti Nodali e Flutter Atriale Tipico.

Gli esperti di comune accordo hanno considerato di limitare l'impiego della crioablazione nelle situazioni cliniche sopra descritte in quanto attualmente non sono presenti sufficienti evidenze a supporto.

La necessità di una curva di apprendimento/expertise nell'effettuazione della procedura di crioablazione ed il numero estremamente limitato di procedure eseguite ogni anno (circa 20/anno in tutta la regione), raccomandano di concentrare la procedura in un numero limitato di centri con esperienza in procedure complesse di ablazione.

### **MONITORAGGIO**

L'impiego dei dispositivi considerati sarà monitorato nel tempo attraverso l'integrazione delle informazioni provenienti dal flusso Di.Me e dal Registro Regionale di Implantologia Interventistica (RERAI).

## BIBLIOGRAFIA

1. Joseph C. Segen, Dizionario di medicina moderna, Milano, McGraw-Hill, 2006. ISBN 978-88-386-3917-3
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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 May 9;285(18):2370-5.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):1042-6. Epub 2004 Aug 16.
4. Orejarena LA, Vidaillet H Jr, DeStefano F, Nordstrom DL, Vierkant RA, Smith PN, Hayes JJ. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jan;31(1):150-7.
5. Obeyesekere MN, Leong-Sit P, Massel D, Manlucu J, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Gula LJ, Klein GJ. Incidence of atrial fibrillation and prevalence of intermittent pre-excitation in asymptomatic Wolff-Parkinson-White patients: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2012 Sep 20;160(1):75-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.078. Epub 2012 Jun 12.
6. Antonio Raviele et al Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013 *G Ital Cardiol* 2013;14(3):215-240
7. Cynthia M. Tracy et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update of the 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1297-1313. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.009
8. A. John Camm 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253

### ***Studi inclusi (riportati negli allegati 2 e 3)***

9. Haeusler KG, Koch L, Herm J, Kopp UA, Heuschmann PU, Endres M, Schultheiss HP, Schirdewan A, Fiebach JB. "Tesla MRI-Detected Brain Lesions after Pulmonary Vein Isolation for Atrial Fibrillation: Results of the MACPAF Study". *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Jan;24(1):14-21. doi: 10.1111/j.1540-8167.2012.02420.x. Epub 2012 Aug 22. 3.
10. Erdei T, Dénes M, Kardos A, Mihálcz A, Földesi C, Temesvári A, Lengyel M. "Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling?" *Cardiovasc Ultrasound*. 2012 Mar 19;10:11. doi: 10.1186/1476-7120-10-11.
11. Interventional procedure overview of percutaneous balloon cryoablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation - march 2012. Systematic Review NIC E427
12. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13475/57679/57679.pdf>
13. Jackson N, Barlow M, Leitch J, Attia J. Treating atrial fibrillation: pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique. *Heart Lung Circ*. 2012 Aug;21(8):427-32. doi: 10.1016/j.hlc.2012.03.123. Epub 2012 May 2.
14. Koch L, Haeusler KG, Herm J, Safak E, Fischer R, Malzahn U, Werncke T, Heuschmann PU, Endres M, Fiebach JB, Schultheiss HP, Schirdewan A. "Mesh ablator vs. cryoballoon pulmonary vein ablation of symptomatic

- paroxysmal atrial fibrillation: results of the MACPAF study". *Europace*. 2012 Oct;14(10):1441-9. Epub 2012 Apr 20.
15. Maagh P, Butz T, Plehn G, Christoph A, Meissner A. "Pulmonary vein isolation in 2012: is it necessary to perform a time consuming electrophysical mapping or should we focus on rapid and safe therapies? A retrospective analysis of different ablation tools". *Int J Med Sci*. 2013;10(1):24-33. doi: 10.7150/ijms.4771. Epub 2012 Dec 7.
  16. Jason G. Andrade; Marc Dubuc, Peter Guerra, Laurent Macle, Lena Rivard, Denis Roy, Mario Talajic, Bernerd Thibault, Paul Khairy "Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies". *Heart Rhythm* 8 (9): 1444–51 (2011).
  17. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B et al. (2011) "Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: Comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon". *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 22 (9): 961–8.
  18. Chierchia GB, Capulzini L, Droogmans S, Sorgente A, Sarkozy A, Müller-Burri A, Paparella G, de Asmundis C, Yazaki Y, Kerkhove D, Van Camp G, Brugada P. "Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation". *Europace*. 2010 Mar;12(3):337-41. doi: 10.1093/europace/eup422. Epub 2010 Jan 6.
  19. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, et al. "Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium – term outcomes and no randomized comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation" *Heart Sep*; 96 (17): 1379 - 84 (2010).
  20. Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E et al. "Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case–control study". *Journal of Cardiovascular Electrophysiology Dec*; 20(12): 1343–8 (2009).
  21. Ahmed H, Neuzil P, D'Avila A et al (2009) "The esophageal effects of cryoenergy during cryoablation for atrial fibrillation". *Heart Rhythm Jul*; 6(7): 962–9.
  22. Malmborg H, Lönnerholm S, Blomström-Lundqvist C. "Acute and clinical effects of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation". *Europace*. 2008 Nov;10(11):1277-80. doi: 10.1093/europace/eun286.
  23. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, Kurzidim K, Berkowitsch A, Koller M, Heintze J, Scholz U, Wetzell U, Schneider MA, Horstkotte D, Hamm CW, Pitschner HF. "Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study". *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 22;52(4):273-8. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.021.
  24. Van Belle Y, Janse P, Theus D, Szili – Torok T, Jordaens L (2008) "One year follow – up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation" *Europace*, Nov; 10(11): 1271 – 6.7.
  25. Felipe J. Rodriguez – Entem, Victor Expòsito et al. (2013) "Cryoablation versus radiofrequency ablation for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: results of a prospective randomized study" *J Interv Card Electrophysiology*; 36: 41 – 45;
  26. Kyoung – Min Park, Kyoung – Suk Rhee et al. (2008) "Effects of slow pathway ablation on fast pathway function in patients with atrioventricular nodal re-entrant tachycardia" *Circulation Journal*, May; Vol 76: 1091 – 1096;

27. Ngai Yin Chan, Chi Chung Choy et al. (2011) "Cryoablation versus Radiofrequency ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: patient pain perception and operator stress" *Pace*, Jan; Vol 34: 2 – 7;
28. Hoffmann B A, Brachmann J et al. (2011) "Ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the elderly: results from the German Ablation Registry" *Heart Rhythm Society*, Feb; doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.008;
29. Opel A, Murray S et al. (2010) "Cryoablation versus radiofrequency ablation for treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: Cryoablation with 6-mm-tip catheters is still less effective than radiofrequency ablation" *Heart Rhythm Society*, Mar, Vol 7(3): 340 – 343;
30. Deisenhofer I, Zrenner B et al. (2010) "Cryoablation versus radiofrequency energy for the ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (the CYRANO study): Results from a large multicenter prospective randomized trial" *Circulation*, Nov, 30 (122): 2239 – 2245;
31. Kardos A, Paprika D et al. (2007) "Ice mapping during tachycardia in close proximity to the AV node is safe and offers advantages for transcatheter ablation procedures" *Acta Cardiol*; 62(6): 587 – 591;
32. Kimman G-J P, Theuns D et al. (2006) "One – year follow-up in a prospective, randomized study comparing radiofrequency and cryoablation of arrhythmias in Koch's triangle: clinical symptoms and event recording" *Europace* 8: 592 – 595;
33. Gupta D, Al – Lamee R K et al. "Cryoablation compared with radiofrequency ablation for atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: analysis of factors contributing to acute and follow-up outcome" *Europace* 8: 1022 - 1026;
34. Malmborg H, Lönnerholm S et al. (2009) "A prospective randomised comparison of large – tip cryoablation and 8-mm-tip radiofrequency catheter ablation of atrial flutter" *J Interv Card Electrophysiology* 24: 127 – 131;
35. Kuniss M, Vogtmann T et al. (2009) "Prospective randomized comparison of durability of bidirectional conduction block in the cavotricuspid isthmus in patients after of common atrial flutter using cryotherapy and radiofrequency energy: the CRYOTIP study" *Heart Rhythm*, Dec, Vol 6(12): 1699 – 1705;
36. Thornton A S, Janse P et al. (2008) "Acute success and short-term follow-up of catheter ablation of isthmus-dependent atrial flutter; a comparison of 8 mm tip radiofrequency and cryotherapy catheters" *J Interv Card Electrophysiol*, 21(3): 241 – 248;
37. Wang F, Huang C et al. (2007) "Safety and efficacy of cryothermal and radiofrequency catheter ablation in treatment of typical atrial flutter" *Chinese Medical Journal*, 120(11): 1007 – 1009;
38. Collins N J, Barlow M et al. (2006) "Cryoablation versus radiofrequency ablation in the treatment of atrial flutter trial (CRAAFT)" *J Interv Card Electrophysiol*, 16: 1 – 5;
39. Timmermans C, Ayers G et al. (2003) "Randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation for the treatment of atrial with emphasis on pain perception" *Circulation*, 107(9): 1250 - 1252;
40. Andrew P, Hamad, Y et al. (2011) "Approaching a decade of cryo catheter ablation for type 1 atrial flutter – a meta-analysis and systematic review" *J Interv Card Electrophysiol*, Jun, 32: 17 – 27.

## SITOGRAFIA

[http://www.saluter.it/documentazione/ptr/ptr/archivio-determine/det\\_ptr\\_13101\\_2012.pdf/view](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/ptr/archivio-determine/det_ptr_13101_2012.pdf/view)

<http://www.nice.org>

[www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it) (Repertorio DM e Banca Dati DM)

<http://www.clinicaltrials.gov>

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

MAUDE ARCTIC FRONT: report number: 2835106 – 2693522 – 2671874 – 2671870 – 2617805 – 2548626 – 2514504

MAUDE ACHIEVE: report number: da 3007798852 2012 00001 a 3007798852 2012 00011 (ACHIEVE).

MAUDE FREEZOR: report number: 3002648230-2012-00025 - 3015223 - 3002648230-2012-00053.

## Allegato 1

### Strategia di Ricerca

#### Strategia di ricerca della letteratura

STRATEGIA DI RICERCA - GENNAIO 2013

##### Pubmed

1. Cryoballoon\* [all fields]
2. cryosurgery [mesh]
3. surgifrost [all fields]
4. cryoablation[all fields]
5. **1/4 OR**
6. Ablation[all fields]
7. Ablation tecnicques[mesh:NOexp]
8. **6/7 OR**
9. **5 AND 8**

178 documenti

#### 10. supraventricular arrhythmias and cryoablation[all fields]

16 documenti

#### 11. Wolff-Parkinson-White syndrome and cryoablation[all fields]

7 documenti

#### 12. atrioventricular nodal reentrant tachycardia and cryoablation[all fields]

26 documenti

##### Cochrane Library

1. Cryoballoon:ti,ab,kw
2. Cryosurgery:ti,ab,kw
3. surgifrost :ti,ab,kw
4. cryoablation :ti,ab,kw
5. ablation :ti,ab,kw
6. **1/5 OR**
7. "atrial fibrillation":ti,ab,kw
8. **6 AND 7**

Cochrane Reviews (1)

Other Reviews- DARE (27)

Technology Assessments (28)

Economic Evaluations (13)

##### Ricerca nei siti delle Agenzie di HTA

###### keywords:

Ablación\*

Fibrilación Auricular

Cathéter\*

Ablation

Fibrillation auriculaire.

## National guideline Clearinghouse

### 9. supraventricular arrhythmias

14 documenti

## Guideline International Network

### 10. supraventricular arrhythmias

0 documenti

## NICE

### 11. supraventricular arrhythmias

7 documenti

### 12. arrhythmias

48 documenti

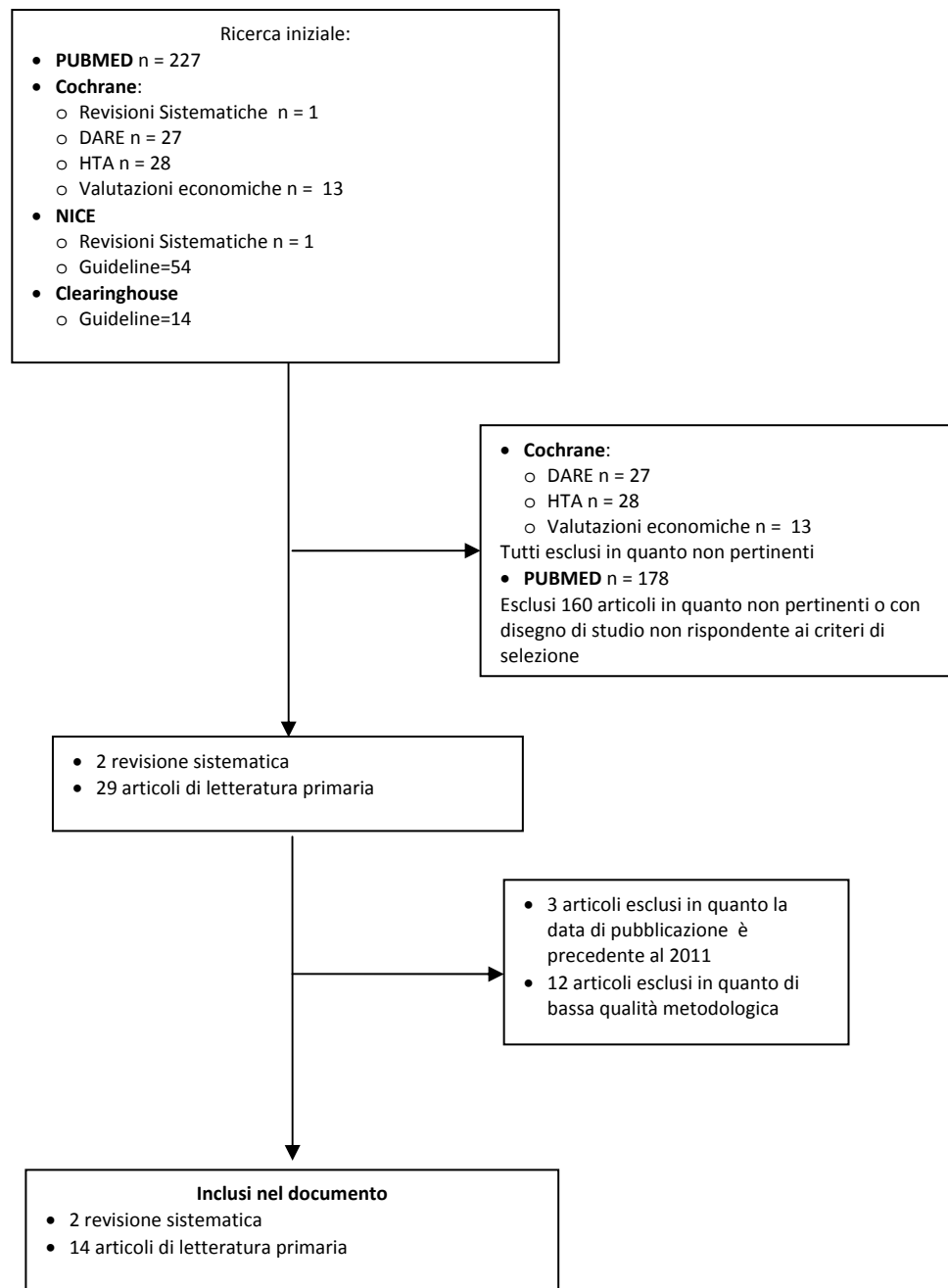
## Criteri di selezione degli studi:

La ricerca della letteratura è stata condotta attraverso la consultazione delle principali Banche Dati biomediche (vedi strategia della ricerca) identificando gli studi primari (RCT, studi osservazionali e serie di casi), le Linee Guida, le revisioni sistematiche ed i rapporti di HTA relativi all'utilizzo della crioablazione.

I documenti reperiti sono stati valutati in relazione alla pertinenza, alla qualità metodologica ed al disegno dello studio.

Sono stati inclusi i risultati di una revisione sistematica condotta dal NICE nel 2011, di una LG ed i risultati degli RCT e degli studi osservazionali che hanno superato la valutazione critica.

## Diagramma della revisione della letteratura





## Allegato 2a

### Caratteristiche degli studi inclusi: Arctic Front® Cryoballoon (Kit Cryo®) nella fibrillazione atriale

Sigle: FA = Fibrillazione Atriale

FAP = Fibrillazione Atriale Parossistica

RF = radiofrequenza

CAB = crioablazione

VP = Vene polmonari

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
Maagh (2013) <b>Studio di coorte retrospettivo.</b>	119 pazienti con FA parossistica o permanente non rispondenti alla terapia farmacologica.	Isolamento delle VP con CAB ed impiego catetere per C su 30 pz.	<b>Comparazione 1:</b> 42 pazienti sottoposti ad intervento con catetere HDMM (RF).  <b>Comparazione 2:</b> 47 pazienti sottoposti ad intervento con catetere HDMA (RF).	Studio retrospettivo su casi verificatisi in un unico centro fra il 2008 e il 2011.	<b>Endpoint primari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata della procedura;</li> <li>• Durata della fluoroscopia</li> </ul> <b>Endpoint secondari:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricomparsa di FA 3 mesi dopo l'intervento;</li> <li>• Valutazione del ritmo cardiaco ogni 6 e 12 mesi attraverso un Holter;</li> <li>• Assenza di FA durante i 7 giorni di registrazione dati con Holter.</li> </ul>	Non è stata pianificata una risonanza magnetica cerebrale di routine per verificare presenza di emboli. Non sono descritti i criteri di selezione con cui i pazienti sono stati destinati ai 3 tipi di interventi. Gli autori affermano che i miglioramenti della fluoroscopia sono stati ottenuti senza la riduzione degli out come clinici a lungo termine. La coorte è esigua e comprende pazienti con FA parossistica e permanente.
Haeusler (2013) <b>RCT</b>	Vedi RCT MACPAF di Koch del 2012: indagine sulla percentuale delle lesioni da ischemia cerebrale dopo l'ablazione e loro impatto sulla funzione cognitiva.	22 pazienti sottoposti a CAB (Arctic Front) con effettuazione di risonanza magnetica cerebrale a 3 Tesla entro 48 ore prima e dopo l'intervento.	15 pazienti sottoposti ad ablazione delle VP con catetere HD Mesh® (RF).	L'arruolamento è descritto nel trial MACPAF. Il trial è stato interrotto prima del periodo previsto.  Follow up a 6-9 mesi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventi di trombo embolia cerebrale rilevate attraverso l'esecuzione di risonanza magnetica pre e post ablazione;</li> <li>• Condizione neuropsicologica del paziente attraverso il test TMT A e B, Stroop test, test di fluidità nella lettura, MWT-A test e ROCF test.</li> </ul>	L'analisi delle immagini è stata condotta in doppio cieco. Lo studio di riferimento, prospettico – randomizzato, è stato interrotto successivamente alla prima analisi ad interim che ha dimostrato l'inefficacia del catetere ablatore HD Mesh®: dei 108 pazienti pianificati sono stati trattati 37 per cui nello studio è stato arruolato solo il 34,25% del campione previsto. Tutti i pazienti hanno ricevuto la

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
						medesima terapia anticoagulante pre e post intervento.
Jackson (2012) <b>Studio di corte</b>	200 pazienti con FA parossistica e persistente non responsive alla terapia antiaritmica.  FA Parossistica 139 pz Età: 62.3 ± 0.6 anni; Sesso: 66% maschi; Diametro atrio sx: 41 ± 0.6 mm. Ipertensione arteriosa in 52.5% pz.  FA Persistente 61 pz Età: 59.3 ± 1.2 anni; Sesso: 78.7% maschi; Diametro atrio sx: 45.8 ± 1 mm. Ipertensione arteriosa in 45.9% pz.	Ablazione delle VP con CAB (Arctic Front.)	Nessuna.	Follow up di 2 anni.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tassi di isolamento della vena polmonare;</li> <li>• Ricomparsa della fibrillazione atriale dopo 3 mesi dalla crioablazione.</li> </ul>	Gli autori non definiscono chiaramente se la raccolta dati sia stata effettuata in modo prospettico o in modo retrospettivo: non viene dichiarato il periodo di arruolamento ed i criteri di inclusione e di esclusione dei pz.
Erdei (2012) <b>Serie di casi</b>	36 pazienti senza disfunzioni valvolari affetti da FA parossistica non rispondente alla terapia farmacologica.	Isolamento della VP con CAB effettuata con Kit Cryo®.	Nessuna.	Arruolamento fra giugno 2008 e luglio 2009.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricomparsa di aritmia a 3 – 6 – 12 mesi dopo la CBA.</li> </ul>	La casistica è esigua.
Koch (2012) <b>RCT</b>	32 pazienti affetti da FAP sintomatica non rispondenti alla terapia farmacologica convenzionale.  <b>Criteri di esclusione:</b> precedente ablazione per FA, insufficienza cardiaca, patologia concomitante con aspettativa di vita < 2 anni, controindicazione alla risonanza magnetica.	17 pazienti sottoposti a CAB con catetere Arctic Front®.	15 pazienti sottoposti ad ablazione con catetere HD Mesh®.	Non dichiarato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocco completo della conduzione dell'impulso nelle vene polmonari verificato con elettrocattetero (efficacia).</li> <li>• Ricomparsa della FA;</li> <li>• Tempo di ospedalizzazione</li> <li>• Complicazioni maggiori e/o minori successive alla procedura (sicurezza).</li> </ul>	Studio interrotto prematuramente a causa dell'inefficacia riscontrata nel catetere HD Mesh®. Personale esperto delle tecniche impiegate. Non sono disponibili dati a 6 e 12 mesi di follow up. Pianificati 108 pazienti e di questi solo 32 sono stati sottoposti ad ablazione. Sono stati considerati 44 pazienti correttamente inclusi

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
						nell'analisi intention to treat. Tutti i pazienti hanno ricevuto la medesima terapia anticoagulante pre e post intervento.
<p><b>NICE 2012</b> <b>Revisione Sistematica:</b> <b>Studi selezionati:</b></p> <p>Andrade (2011) <b>Revisione sistematica</b></p> <p>Kojodjojo (2011) <b>Serie di casi</b></p>	<p>Totale 1748 pazienti di cui:</p> <p>1308 pazienti (23 articoli) affetti da FAP e FA persistente.</p> <p><b>Criteri di inclusione:</b> studi su uomo, case series, studi caso – controllo, studi di coorte, RCT.</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> studi in vitro e su animale, meta – analisi, abstracts, case report, revisioni, lettere e commenti.</p> <p>117 pazienti affetti da FAP (FA &lt; 7 giorni)e persistente sottoposti ad ablazione per la prima volta.</p> <p><b>Criteri di inclusione:</b> pazienti con FA sintomatica e non rispondente alla terapia farmacologica.</p>	<p>1221 pazienti trattati per FAP; 87 pazienti trattati per FA persistente.</p> <p>In 9 dei 23 studi considerati l'ablazione è stata condotta unicamente con criocateretere. Nei restanti studi la CAB è stata combinata con RF (17% dei pazienti).</p> <p>124 pazienti (492 VP) sottoposti a CAB nel periodo maggio 2006 – 2009. Età: 58.5 anni Sesso:77% maschi.</p>	<p><b>Revisione.</b></p> <p><b>Comparazione 1:</b> 53 pazienti sottoposti ad ablazione con RF (Thermocool, Biosense Webster). Età: 59.3 anni Sesso: 77% maschi.</p>	<p>Diversi follow up.</p> <p>Periodo di reclutamento: maggio 2006 – 2009.</p> <p>Follow up: 13.3 ± 7.4 mesi</p> <p>Follow up a 1, 3 e 6 mesi eseguiti con il monitor Holter per 24 ore.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Completo isolamento delle VP;</li> <li>• Assenza di episodi di FA entro un anno.</li> <li>• Assenza di eventi di FA in 12 mesi di follow up;</li> <li>• Ablazione aggiuntiva per recidive di FA durante il follow up</li> <li>• Incidenza paralisi nervo frenico e perfusione pericardica.</li> </ul>	<p>Sono stati considerati studi condotti con diverse metodologie che comprendono pazienti con diverse caratteristiche, bracci di confronto diversi e follow up differenti.</p> <p>Wash out di tutti gli antiaritmici (eccetto l'amiodarone). La somministrazione di Warfarin è stata interrotta 5 giorni prima dell'intervento.</p>

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
Gaita (2011) Serie di casi	<p>Età: 58.5 anni Sesso: 77% maschi.</p> <p>Popolazione di 108 pazienti affetti da FAP. Età media: 56 anni; Sesso: 67% maschi.</p> <p><b>Criteri di inclusione:</b> FAP definita secondo le linee guida della società Europea di Cardiologia e non rispondente al trattamento con antiaritmici.</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> età &lt; 20 anni e &gt; 80 anni, malfunzionamento valvolare severo, sindrome coronarica acuta recente (3 mesi), impianto di pacemaker e controindicazioni alla risonanza magnetica nucleare.</p>	36 pazienti sottoposti a CAB con catetere a pallone da 23 mm e 28 mm. Per ogni vena sono eseguite 2 crio-ablazioni di circa 4 – 5 min ciascuna.	<p><b>Comparazione 1:</b> 36 pazienti sottoposti ad ablazione con RF (catetere multipolare).</p> <p><b>Comparazione 2:</b> 36 pazienti sottoposti a procedura con catetere multi elettrodo.</p>	<p>Tutti i pazienti hanno avuto almeno 6 mesi di follow up.</p> <p>Arruolamento: gennaio – agosto 2010.</p> <p>Non definito il follow up.</p>	<p><b>Outcome di sicurezza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesioni cerebrali;</li> <li>• Eventi trombo embolici;</li> <li>• Paralisi nervo frenico</li> </ul>	La terapia anti trombotica è stata interrotta 5 giorni prima dell'intervento e sostituita da eparina a basso peso molecolare. È stato mantenuto il valore di INR compreso fra 2 e 3 con terapia anticoagulante somministrata per almeno un mese prima della procedura.
Chierchia (2010) RCT	<p>Pazienti sottoposti ad ablazione per FA non rispondenti alla terapia farmacologica (assunzione di almeno due farmaci antiaritmici).</p> <p><b>Criteri di inclusione:</b> FAP, assunzione di almeno due</p>	Popolazione di 133 pazienti sottoposti ad ablazione per FAP attraverso CAB.	Navistar, Biosense): 87 (69) pazienti uomini)	Arruolamento dal dicembre 2007 a febbraio 2009.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effusione pericardica intesa secondo le correnti linee guida come: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LIEVE &lt; 10 mm</li> <li>○ MODERATA &gt; 10 mm</li> <li>○ SEVERA &gt; 20 mm/diastole</li> <li>○ OCCLUSIONE &gt; 20 mm con</li> </ul> </li> </ul>	Non è riportato il follow up. Il trattamento con anticoagulanti orali è stato interrotto 5 giorni prima dell'intervento.

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
Sorgente (2010) <b>Studio retrospettivo analitico di una serie di casi</b>	farmaci antiaritmici.  <b>Criteri esclusione:</b> presenza di trombi nell'atrio sinistro, effusione pericardica pre – procedurale.  94 pazienti con FA  <b>Criteri di esclusione:</b> pregressa ablazione per FA contemporanea partecipazione ad altro studio clinico	30 pz sottoposti ad ablazione delle VP con CAB con catetere Arctic Front.	<b>Comparazione 1:</b> 29 pz sottoposti a RF  <b>Comparazione 2:</b> 35 pz sottoposti a RF tramite tecnologia robotica.	Arruolamento Giugno 2007 – dicembre 2009  Follow up di un anno.	compromissione emodinamica. • Tempo della procedura.  • Ricomparsa della FA • Formazione di pseudo aneurismi • Paralisi del nervo frenico • Insorgenza di fistola • Effusione pericardica.	Non dichiarati i conflitti di interesse.
Linhart (2009) <b>Serie di casi</b>	Pazienti selezionati dal registro prospettico della FA tedesco affetti da FA parossistica sintomatica non valvolare non rispondenti da almeno 2 mesi alla terapia farmacologica antiaritmica. Popolazione di 40 pazienti sottoposti a CAB e ablazione con RF. Età compresa fra i 38 e 77 anni. Sesso: 75% maschi. <b>Criteri di inclusione:</b> FA parossistica sintomatica non valvolare non rispondenti da almeno 2 mesi alla terapia farmacologica	Popolazione di 20 pazienti sottoposti a CAB con catetere Arctic Front.	20 pazienti sottoposti ad ablazione con RF con catetere Thermocool.	Non riportato il periodo di arruolamento. Follow-up: 6 mesi.	• Isolamento elettrico delle VP, • Complicazioni intra operatorie.	I pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia trans toracica e trans esofagea il giorno successivo alla CAB per verificare la presenza di trombi. CAB: applicata crioenergia 2 volte al massimo per 6 min. RF: energia pari a 25 – 30 Watts con temperatura massima di 47°C.

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
Ahmed (2009) <b>Serie di casi</b>	<p>antiaritmica, pazienti non sottoposti precedentemente ad ablazione, stesso periodo di trattamento.</p> <p>74 pazienti con FAP e non rispondenti ai farmaci sottoposti a CAB con catetere Arctic Front.</p> <p><b>Criteri inclusione:</b> non riportati.</p>	67 pazienti sottoposti a CAB con catetere Arctic Front.	<p>7 pazienti sottoposti a CAB con catetere Cryocor (Cryocath) impiegato per completare l'ablazione con RF delle VP in prossimità dell'esofago.</p> <p>Gruppo di pazienti (totale di 7) con:</p> <p>FAP: 2 pazienti FA persistente: 1 paziente; FA persistente di lunga durata e non rispondenti ai farmaci: 4 pazienti.</p>	<p>Non riportato il periodo di arruolamento.</p> <p>Follow up: 3 mesi massimo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ulcere esofagee.</li> </ul>	Dichiarazione conflitto di interessi: gli autori hanno ricevuto un <i>grant</i> dalla ditta CryoCath.
Neumann (2008) <b>Serie di casi</b>	<p>346 pazienti con FA di cui 293 con FA e 53 con FAP. In entrambi i casi l'FA era sintomatica e refrattaria ai farmaci.</p> <p><b>Criteri di esclusione:</b> scompenso cardiaco, insufficienza/stenosi valvolare, pregresso infarto del miocardio, miocardiopatia congenita, frazione di eiezione</p>	Isolamento della VP attraverso la CAB effettuata con Kit Cryo®.	Nessuna.	<p>Non dichiarato il periodo di arruolamento</p> <p>Raccolta dati a 7-16 mesi con una mediana di 12 mesi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insorgenza di fibrillazione nei 3 mesi successivi in assenza di terapia farmacologica antiaritmica</li> <li>• Stenosi dell'arteria polmonare</li> <li>• Fistola atrio-esofagea</li> <li>• Sicurezza intraoperatoria..</li> </ul>	Non dichiarati i tempi di arruolamento (inizio e chiusura dello studio).

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
<p>Van Belle (2008)</p> <p><b>Serie di casi</b></p>	<p>ventricolare. Sinistra &lt;45%, by pass coronarico nei 3 mesi precedenti, ostruzione polmonare cronica trattata con betasimpaticomimetici, insuff. Resp. Severa, diatesi emorragica, intolleranza all'eparina e/o agli antiacoagulanti orali precedente trattamento di ablazione per FA, trombosi atriale sinistra, gravidanza, comorbilità severa.</p> <p>Pazienti affetti da FAP.</p> <p><b>Criteri inclusione:</b> pazienti affetti da FAP, frazione di eiezione del ventricolo sinistro nella norma, assenza di insufficienza mitralica, volume dell'atrio sinistro nella norma. Nessuna ablazione precedente, FAP non rispondente al trattamento farmacologico.</p>	<p>141 pazienti affetti da FAP sottoposti a CAB con catetere Arctic Front.</p> <p>Età media: 56 anni</p> <p>Sesso: 100 pz maschi.</p>	<p>Nessuna.</p>	<p>Arruolamento: Agosto 2005 – Agosto 2007.</p> <p>Follow up medio di 457 ± 252 giorni, fino al 21 marzo 2008.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricomparsa di FA;</li> <li>• Qualità della vita percepita dal paziente;</li> <li>• Riduzione della FA &gt; 90% e nessuna registrazione entro 24 ore con il sistema Holter.</li> </ul>	<p>I farmaci antiaritmici sono stati interrotti una settimana prima dell'intervento. Dopo l'ablazione i pazienti hanno ripreso la somministrazione farmacologica fino al terzo mese di follow up (per non riprenderla se non necessario)</p>

## Allegato 2b

### Caratteristiche degli studi inclusi: Freezor® (Kit Cryo®) nella tachicardia reciprocante nodale

Sigle: AVNRT = tachicardia reciprocante nodale

RF = radiofrequenza

CAB = crioablazione

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
Rodriguez - Entem (2013) <b>Studio clinico RCT</b>	<b>Criteri inclusione:</b> pazienti con ricorrente tachicardia sopraventricolare (tratto QRS < 120 ms) e AVNRT confermate con ECG. <b>Criteri esclusione:</b> pazienti di età < 18 anni e > 80 anni, donne in gravidanza, pregresse procedure ablativie per AVNRT, patologie ritmiche cardiache congenite.	60 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor da 6 mm	59 pazienti sottoposti ad ablazione con RF eseguita con catetere Celsius.	Arruolamento: Gennaio 2008 – Giugno 2010.  Follow up: 6 mesi dopo la dimissione o prima se necessario (sintomi di un episodio ricorrente di AVNRT).  Le terapie farmacologiche sono state interrotte prima della dimissione.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inducibilità della AVNRT</li> </ul>	In entrambi i gruppi dopo la procedura ablativa è stata indotta una AVNRT, ripetuta dopo 30 min qualora non verificatasi; se indotta si ripeteva l'intervento (con RF). L'ablazione è stata ritenuta efficace se non compariva AVNRT e se si verificava non più di un singolo battito eco durante la stimolazione atriale con o senza farmaco simpatico mimetico. Manca dichiarazione di assenza di conflitti di interessi. <i>Non specificato se RCT è in aperto o cieco (singolo cieco).</i>
Kyoung-Min Park (2012) <b>Studio prospettico</b>	<b>Criteri inclusione:</b> pazienti affetti da AVNRT con età uguale o superiore a 19 anni, salto della conduzione tratto atrio-fascio di His, ablazione con crioenergia o radiofrequenza della via lenta eseguita con	54 pazienti sottoposti a CAB effettuata con CryoCath® (età 43±15 anni).	58 pazienti sottoposti ad ablazione effettuata con RF (età 46±13 anni).	Arruolamento gennaio 2006 – novembre 2008  Follow up 18 mesi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lunghezza del ciclo sinusale;</li> <li>Intervallo Atrio – His;</li> <li>Blocco atrio-ventricolare tipo Wenckebach anterogrado e retrogrado;</li> <li>Il periodo refrattario</li> </ul>	Ogni gruppo (CAB e RF) è stato suddiviso in ablazione completa o modificazione della via di conduzione lenta sulla base presenza delle due vie nodali dopo l'ablazione. L'autore specifica che per



Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
	<p>successo.</p> <p><b>Criteri esclusione:</b>  evidenza di due o più vie di conduzione lenta, nessuna evidenza del salto della conduzione nel tratto del fascio di His a livello basale, nessuna AVNRT nemmeno inducibile con infusione di isoproterenolo, numero <math>\geq 10</math> di ablazioni, ablazioni non riuscite, importante insufficienza cardiaca strutturale, dati insufficienti prima o dopo l'ablazione.</p>				<p>effettivo della conduzione veloce</p>	<p>ablazione completa si intende l'assenza del salto atrio-fascio di His, e per modificazione della via di conduzione lenta si intende l'assenza dell'AVNRT inducibile con o senza infusione di isoproterenolo.</p> <p>L'autore non dichiara i conflitti di interesse.</p> <p>Limitazioni sulla valutazione della funzionalità cardiaca possono essere dipese dall'assenza di un blocco autonomo della conduzione.</p> <p>L'uso dell'isoproterenolo può aver alterato i risultati nei pz che lo hanno assunto.</p>
<p>Chan Ngai Yin (2011)</p> <p><b>RCT</b></p>	<p>20 pazienti (46.5 <math>\pm</math> 12.5 anni) con documentata tachicardia sopraventricolare e AVNRT diagnosticata con studio elettrofisiologico.</p>	<p>11 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor Xtra:  età: 45.6 12.5 anni;  6 pz con ipertensione;  2 pz con diabete mellito;  1 pz con ischemia cardiaca;  1 pz con insufficienza renale.</p>	<p>9 pazienti sottoposti a RF con catetere Conductor:  età: 47.6 12.3 anni;  1 pz con ipertensione;  1 pz con insufficienza renale.</p>	<p>Arruolamento: periodo non specificato.</p> <p>Follow up a 1 – 3 – 6 mesi.</p> <p>Monitoraggio di 24 ore con strumento Holter in caso di episodi aritmici.</p>	<p><b>Endpoint primari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Percezione del dolore dei pazienti con scala VAS (da 0 a 10, 0 = assenza di dolore, 10 = il peggiore dolore possibile);</li> <li>Stress dell'operatore con scala simile alla VAS (da 0 a 10, 0 = assenza di stress, 10 = il peggiore stress possibile).</li> </ul> <p>Valutazioni effettuate subito dopo la procedura ablativa.</p> <p><b>Endpoint secondari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Assenza di aritmie 30 min dopo l'ablazione;</li> </ul>	<p>Pazienti in cieco rispetto al tipo di intervento cui sottoposti.</p> <p>Tutte le procedure sono state effettuate da un singolo operatore esperto sia in RF che in CAB.</p> <p>Se la AVNRT o più di un battito eco era inducibile, la procedura ablativa veniva ripetuta.</p> <p>L'autore dichiara l'assenza di conflitti di interessi.</p>

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicazioni atrio-ventricolari;</li> <li>• Durata della procedura;</li> <li>• Tempo di fluoroscopia;</li> <li>• Numero di applicazioni di energia.</li> </ul>	
Hoffmann (2011) <b>Studio prospettico</b>	Pazienti affetti da AVNRT refrattaria alla terapia farmacologica sottoposti ad ablazione con catetere (sia CAB che RF). 3234 pz totali di cui: 97.7% sottoposti a RF 2.3% sottoposti a CAB con distribuzione simile nei 3 gruppi costituiti (gruppo 1: 2.5%, gruppo 2: 1.6% e gruppo 3: 2.7% con p=0.18)	Ablazione eseguita sui pz suddivisi in 3 gruppi in base ai dati anagrafici (la distribuzione dei pz sottoposti a RF e CAB nei 3 gruppi è omogenea):  Gruppo 1: età < 50 anni (1268 pz, età media di 40 anni, 74.1% donne): Disturbi coronarici: 12 pz (0.9%); Infarto miocardico pregresso: 4 pz (0.3%); Cardiomiopatia: 4 pz (0.3%); Diabete mellito: 22 pz (1.7%).  Gruppo 2: età compresa fra i 50 e i 75 anni (1707 pz, età media di 63 anni, 63% donne): Disturbi coronarici: 242 pz (14.2%); Infarto miocardico pregresso: 50 pz (2.9%); Cardiomiopatia: 29 pz (1.7%); Diabete mellito: 188 pz (11%).  Gruppo 3: età > 75 anni (259 pz, età media di 79 anni, 50.6% donne):	Nessuna: gruppi con pz sottoposti sia a RF che a CAB. Si confronta l'efficacia e la sicurezza dell'ablazione con catetere rispetto all'età.	Arruolamento marzo 2007 – maggio 2010  Follow up: 6 mesi (interviste telefoniche o visite programmate presso i Centri partecipanti).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacia: assenza di aritmie subito dopo l'ablazione;</li> <li>• Sicurezza: comparsa eventi avversi maggiori e minori.</li> </ul>	<p>Gli autori non dichiarano l'assenza di conflitto di interessi. Studio basato su registro tedesco che raccoglie pz di 48 Centri (3234 pz).</p> <p>La CAB non è stata eseguita come manovra qualora necessario re intervenire.</p> <p>Durante il follow-up sono deceduti 5 pz (2 del gruppo 2 e 3 del gruppo 3).</p> <p>Non vi sono differenze nella frequenza delle aritmie fra i tre gruppi; ci sono più pazienti refrattari alla terapia farmacologica nel gruppo 3 (58.3%) rispetto al gruppo 1 (44.6%) e gruppo 2 (55.6 %, p &lt; 0.0001).</p>

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
		Disturbi coronarici: 72 pz (27.8%); Infarto miocardico pregresso: 20 pz (7.7%); Cardiomiopatia: 6 pz (2.3%); Diabete mellito: 46 pz (17.8%).				
Opel (2010) <b>Studio osservazionale retrospettivo</b>	272 pazienti arruolati affetti da AVNRT. Sono stati esclusi i pazienti sottoposti ad ablazione prima del periodo di arruolamento.	123 pazienti sottoposti a CAB con 6 mm Freezor Extra 3.	149 pazienti sottoposti a RF con catetere 4 mm Celsius.	Arruolamento 2005 - 2008  Follow up a 3 mesi (o visita anticipata al bisogno).	<b>Endpoint primari:</b> • Ricomparsa della AVNRT (documentata con ECG).  <b>Endpoint secondari:</b> • Durata della procedura; • Durata della fluoroscopia; • Complicanze.	L'efficacia dell'ablazione è intesa come l'impossibilità di indurre AVNRT e la presenza di non più di un singolo battito eco alla stimolazione ad almeno 15 minuti dopo l'intervento. Se presente una ricorrenza di AVNRT si è proceduto con ulteriore ablazione. I costi legati alla CAB sono maggiori rispetto alla RF (3428 £ vs 2236 £, p < 0.0001). Gli autori non dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.
Deisenhofer (2010) <b>RCT</b>	509 pazienti arruolati da 6 Centri in Europa e 1 in Cina, tutti esperti in ablazione da AVNRT.  Criteri inclusione: documentata AVNRT; età compresa fra 18 e 80 anni.  Criteri esclusione: pregressa ablazione per AVNRT;	251 pazienti sottoposti a CAB con catetere 7F Freezor Max, 6 – mm.	258 pazienti sottoposti ai RF con catetere 7F Mariner 4 – mm.	Arruolamento non specificato.  Follow-up: dopo 24 ore dall'intervento con Holter ECG e a 6 mesi.	<b>Endpoint primari:</b> • Efficacia a breve termine (non indicibilità della AVNRT); • Efficacia dopo 6 mesi (no AVNRT ricorrente e nessun episodio di tachicardia a 6 mesi); • Blocco AV.  <b>Endpoint secondari:</b> • Durata della procedura; • Durata della	Uno degli autori ha ricevuto una donazione da parte della Ditta CryoCath. Gli altri autori hanno dichiarato assenza di conflitto di interessi.

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
	patologia cardiaca congenita; gravidanza; impianto di pacemaker; inabilità a rispettare il protocollo.				fluoroscopia; <ul style="list-style-type: none"> <li>Gestione e funzionalità dei devices;</li> <li>Dolore del paziente con scala VAS.</li> </ul>	
Kardos (2007) <b>RCT</b>	17 pz affetti da AVNRT e 13 da AVRT (tachicardia ortodromica rientrante). Inclusi anche i pz pediatrici. Esclusi i pz diagnosi di AVRT (vie di conduzione postero settali)	13 pz sottoposti a CAB con catetere 7 Fr 4 – 8 mm Freezor 3.	17 pz sottoposti a RF con catetere 7 Fr 4 mm Biosense Webster.	Arruolamento: agosto 2004 – gennaio 2005.  Follow-up a 3 – 6 – 12 mesi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso di successo della procedura nel breve periodo (misurato con comparsa di episodi di tachiaritmie sopraventricolari post intervento).</li> <li>Durata della procedura.</li> <li>Durata della fluoroscopia.</li> <li>Tasso di successo a 12 mesi.</li> </ul>	Wash out dei farmaci prima dell'intervento (5 t <sub>1/2</sub> ).  Due tachiaritmie sopraventricolari differenti trattate con due modalità diverse (2 gruppi, due tipi di aritmie).
Kimman (2006) <b>RCT</b>	Pazienti affetti da AVNRT o da tachicardia rientrante.	30 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor 3.	33 pz sottoposti a RF con catetere Conductr.	Arruolamento non specificato.  Follow-up: 3 mesi e 12 mesi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasso di successo a 12 mesi.</li> </ul>	Era prevista una seconda ablazione con la stessa energia impiegata nella prima nel caso di ricomparsa di aritmia.
Gupta (2006) <b>Studio retrospettivo</b>	Pazienti affetti da AVNRT.	71 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor 3.	71 pazienti sottoposti a RF con catetere Celsius.	Arruolamento: novembre 2003 – agosto 2005.  Follow-up: 6 settimane dopo la procedura	<ul style="list-style-type: none"> <li>Durata della procedura;</li> <li>Durata della fluoroscopia;</li> <li>Fallimento della prima procedura;</li> <li>Danno permanente AV;</li> <li>Ricorrenza documentata tachiaritmia;</li> <li>Ricomparsa AVNRT/complicazioni procedurali.</li> </ul>	Scelta della procedura a discrezione dell'operatore.  L'autore non dichiara l'assenza di conflitti di interesse.

## Allegato 2c

### Caratteristiche degli studi inclusi: Freezor (Kit Cryo®) nel Flutter atriale

Sigle: istmo tricuspide = IT

RF = radiofrequenza

CAB = crioablazione

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
Andrew* (2011) <b>Meta-analisi</b> <b>Studi selezionati:</b>	Totale 341 pazienti (6 RCT per la meta-analisi).  <b>Criteri inclusione:</b> Pz con documentato flutter atriale; RCT con CAB versus RF; Studi che abbiano come trattamento l'ablazione attraverso l'istmo tricuspide.  <b>Criteri esclusione:</b> RCT con pz pediatrici; Studi a singolo braccio con CAB o RF come trattamento.	CAB	RF	Vedi singoli RCT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % pz con blocco della conduzione bidirezionale;</li> <li>• Proporzione di pz asintomatici durante il follow-up;</li> <li>• Durata dell'intervento;</li> <li>• Durata della fluoroscopia</li> </ul>	Ricerca RCT condotta su Medline, Cochrane, Embase (gennaio 2000 – maggio 2010).  Alcuni autori, fra cui Andrew, hanno dichiarato di aver lavorato in passato per la Ditta CryoCath Technologies.
Malmborg (2009) <b>RCT</b>	<b>Criteri inclusione:</b> Pazienti con flutter sintomatico.  <b>Criteri esclusione:</b> Pazienti con pregressa storia di ablazione dell'istmo tricuspide per flutter atriale.	20 pz sottoposti a CAB di IT che provoca il flutter con catetere Freezor Max.	20 pz sottoposti a RF di IT che provoca il flutter con catetere Cordis.	Arruolamento: Novembre 2003 – Agosto 2005.  Follow-up a sei mesi con questionario. Mediamente i pz del gruppo CAB sono stati seguiti per 13.9 mesi, quelli del gruppo RF per 16.3 mesi (p = 0.22).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore percepito (scala VAS);</li> <li>• Durata della procedura;</li> <li>• Tempi di ablazione.</li> </ul>	L'autore non dichiara l'assenza di conflitto di interessi.  Non è dettagliata la randomizzazione.
Kuniss	191 pazienti con	90 pz sottoposti a CAB	91 pz sottoposti a RF con	Arruolamento: 2 anni, non		Gli autori dichiarano

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
(2009) <b>RCT</b>	<p>documentato e sintomatico flutter. Escluse altre patologie con ecocardiogramma trans toracico. Una elettrocardiografia trans-esofagea è stata eseguita per escludere presenza di trombi. Età dei pazienti arruolati compresa fra i 18 e 80 anni.</p> <p><b>Criteri esclusione:</b> flutter atipico, formazione di trombo intracardiaco, embolia polmonare, infarto miocardico acuto, trombosi venosa acuta.angina pectoris instabile trombocitopenia o coagulopatia che non è trattabile, infezione acuta o sistemica, gravidanza, aspettativa di vita inferiore a 12 mesi, altre patologie importanti.</p>	<p>con catetere 8-mm Freezor MAX.</p>	<p>catetere da 8 – mm.</p>	<p>specificato il periodo.  Follow-up: 3 mesi.</p>	<p><b>Endpoint primario:</b> Blocco bidirezionale della conduzione. <b>Endpoint secondario:</b> Percezione del dolore.</p>	<p>di aver ricevuto compensi dalla Ditta St. Jude. Non è dettagliata la randomizzazione.</p>
Thornton (2008) <b>RCT</b>	<p><b>Criteri inclusione:</b> pazienti con documentato flutter atriale con o senza fibrillazione (ultimo episodio entro 6 mesi prima dell'arruolamento).</p> <p><b>Criteri esclusione:</b> pz già sottoposti ad ablazione per flutter atriale; pz con trombo nell'atrio, pz sottoposti ad</p>	<p>32 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor Max.</p> <p>25 pz (78%) presentavano fibrillazione atriale.</p>	<p>30 pazienti sottoposti a CAB con catetere EPT Blazer II.</p> <p>22 pz (73%) presentavano fibrillazione atriale.</p>	<p>Arruolamento: periodo non specificato.  Follow-up: 6 settimane – 3 mesi – 9 mesi.</p>	<p>• Blocco completo bidirezionale dell'istmo; Percezione del dolore.</p>	<p>Interrotti i farmaci antiaritmici (tranne l'amiodarone).  No cross-over.  Gli autori dichiarano nessun conflitto di interesse.  Non è dettagliata la randomizzazione.</p>

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
Wang (2007) RCT	altri interventi chirurgici per difetti valvolari o congeniti. 18 pz con documentato flutter atriale correlato all'istmo. Di questi: 8 pz con ipertensione, 3 pz con insufficienza cardiaca congestizia, e 4 con patologia degenerativa.	9 pz sottoposti a CAB con catetere Freezor Max.	9 pz sottoposti a RF con catetere IBI.	Arruolamento: non specificato il periodo.  Follow-up: 22 mesi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esiti procedurali;</li> <li>• Percezione del dolore.</li> </ul>	Non è dettagliata la randomizzazione.  Gli autori non dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.
Collins N J (2006) RCT	32 pazienti (24 maschi 8 femmine) con flutter con età > 18 anni	13 pz sottoposti a CAB con catetere Freezor Max.	15 pz sottoposti a radiofrequenza con catetere Blazer II.	Arruolamento: Giugno 2004 – Aprile 2005.  Follow-up: mediamente 14.7 mesi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percezione del dolore durante l'ablazione;</li> <li>• Esiti procedurali.</li> </ul>	4 pz esclusi dall'analisi dei risultati: 1 pz ha necessitato di anestesia generale, 2 presentavano flutter atipico e 1 fibrillazione atriale all'inizio dell'ablazione. Gli autori non dichiarano l'assenza di conflitto di interesse.  Non è dettagliata la randomizzazione.
Timmermans (2003) RCT	14 pz affetti da flutter di tipo 1.	7 pz sottoposti a CAB con CryoCor Cryoablation System.	7 pz sottoposti a radiofrequenza con catetere Biosense.	Follow-up: 6 mesi.	<p><b>Endpoint primario:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percezione del dolore (VAS da 0 – 100).</li> </ul> <p><b>Endpoint secondari:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esiti procedurali.</li> </ul>	Non è dettagliata la randomizzazione. Gli autori non dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.  I farmaci antiaritmici non

Autore/ Tipo di studio	Popolazione – Setting assistenziale	Intervento	Comparazione	Arruolamento Follow up	Outcomes	Note
						sono stati interrotti prima della procedura.

\* Nel lavoro di Andrew è descritta anche una revisione sistematica di 13 studi a singolo braccio.

Il numero totale di pazienti arruolati è di 763: 608 uomini e 175 donne. Sono stati confrontati fra loro interventi di CAB condotti con cateteri di differenti dimensioni: 10 mm, 8 mm, 6.5 mm e 6 mm.

I successi dell'intervento nell'immediato post – ablazione, pari a 96% (range 88 – 100) potrebbero essere sovrastimati.



## *Allegato 2d*

### **Caratteristiche degli studi inclusi: Freezor® (Kit Cryo®) nella Sindrome di Wolff-Parkinson-White**

*Sigle: WPW = Wolff-Parkinson-White*

*RF = radiofrequenza*

*CAB = crioablazione*

Gli studi reperiti presentano bias metodologici e non hanno superato la valutazione critica.

## Allegato 3a

### Valutazione critica studi inclusi: Arctic Front® Cryoballoon (Kit Cryo®) nella fibrillazione atriale

Sigle: FA = Fibrillazione Atriale

FAP = Fibrillazione Atriale Parossistica

RF= radiofrequenza

CAB= crioablazione

VP = Vene polmonari

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
<p>Maagh 2013</p> <p><b>Studio di coorte retrospettivo</b></p>	<p>Isolamento delle VP con CAB e impiego di catetere per Arctic Front su 30 pz.</p>	<p><b>Comparazione 1:</b> 42 pazienti sottoposti ad intervento con catetere HDMM (RF).</p> <p><b>Comparazione 2:</b> 47 pazienti sottoposti ad intervento con catetere HDMA (RF).</p>	<p><b>Gruppo HDMM:</b> isolamento del 95.5% delle VP. Dopo la procedura 5 pazienti (11%) hanno avuto un'effusione pericardica non rilevante. Durata della procedura: 231.7 ± 46.3 min (p&lt;0.005). Durata della fluoroscopia: 70.6 ± 18.2 min (p&lt;0.005). Il 72.2% del pazienti è risultato libero da FA a sei mesi di follow up (registratore Holter).</p> <p><b>Gruppo HDMA:</b> isolamento del 94.2% delle VP. Dopo la procedura 2 pazienti hanno avuto un'effusione pericardica non rilevante. Durata della procedura: 172.5 ± 42.6 min (p&lt;0.005). Durata della fluoroscopia: 33.2 ± 10.2 min (p&lt;0.005). Il 42.9% del pazienti è risultato libero da FA a 12 mesi di follow up (registratore Holter).</p> <p><b>Gruppo Arctic Front:</b> isolamento del 92.3% delle VP. Durata della procedura: 159.5 ± 36.7 min (no significatività statistica). Durata della fluoroscopia: 34.1 ± 10.7 min (no significatività statistica). Il 73.1% del pazienti è risultato libero da FA a 6 e a 12 mesi di follow up (registratore Holter). Di questi il 45% non assume anticoagulanti.</p> <p>La curva di apprendimento della CAB è più breve delle tecniche con HDMM e HDMA (minore durata degli interventi, miglioramento rilevante delle tempistiche dai primi dieci ai secondi dieci pazienti).</p>	<p>Non dichiarate le modalità di assegnazione dei pazienti ai diversi gruppi. Per le tre procedure previste non è previsto l'impiego dello stesso numero di cateteri (difficile paragonare correttamente i tempi procedurali). All'interno dei gruppi non sono distinti i pazienti con FAP da quelli con FA permanente.</p>	<p>LOW</p>
<p>Haeusler (2013)</p> <p><b>RCT</b></p>	<p>22 pazienti sottoposti a CAB (Arctic Front) con effettuazione di risonanza magnetica cerebrale a 3 Tesla entro 48 ore prima e dopo l'intervento..</p>	<p>15 pazienti sottoposti ad ablazione delle VP con catetere HD Mesh® (RF).</p>	<p><b>MRI pre-ablazione:</b> CHADS<sub>2</sub> score = 0 in 17 pazienti CHADS<sub>2</sub> score = 1 in 9 pazienti CHADS<sub>2</sub> score = 2 in 8 pazienti CHADS<sub>2</sub> score = 3 in 3 pazienti ictus pregresso in 4 pz (11%) Whalund Score &gt; 4 in 8 pz (22%) Nessun paziente dimostrava sintomi neurologici prima della procedura</p>	<p>L'autore afferma che precedenti indagini diagnostiche sono state effettuate impiegando frequenza più basse: probabilmente è stato</p>	<p>HiGH - -</p>

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
			ablativa. <b>MRI post-ablazione:</b> nuove lesioni ischemiche in 15 pazienti (41%). Di questi 7 (47%) pazienti presentavano una singola lesione e 8 (53%) lesioni multiple (3 arterie). Il volume mediano di una singola lesione periprocedurale è di 15 mm <sup>3</sup> (4.5 – 150.1 mm <sup>3</sup> ). Non vi sono differenze nell'incidenza di nuove lesioni fra i due gruppi. Nei pazienti che hanno riportato le lesioni, durante l'intervento si è riscontrato: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frazione di eiezione inferiore (p=0.07)</li> <li>• Episodi intraoperatori di FA (p=0.09)</li> </ul> In 4 pazienti del gruppo HD Mesh (27%) e 11 del gruppo Arctic Front (50%) si sono riscontrati lesioni ischemiche silenti.  <b>Disfunzioni cognitive:</b> nessun caso.	visualizzato un numero maggiore di lesioni grazie alla tecnica più sensibile. Non viene esplicitato se le lesioni ischemiche post ablazione abbiano interessato i pazienti che già ne presentavano. L'analisi delle immagine è stata condotta in doppio cieco.	
Jackson (2012) <b>Studio di corte</b>	200 pazienti con Fibrillazione atriale parossistica e persistente non responsive alla terapia antiaritmica trattati (anche per la seconda volta) con ablazione delle VP attraverso CAB con Arctic Front.	Nessuna.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tassi di isolamento della vena polmonare 93.6%</li> <li>• Ricomparsa della fibrillazione atriale dopo 3 mesi dalla crioablazione               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FA parossistica 87.7%</li> <li>○ FA persistente 88.5%</li> </ul> </li> <li>• Ricomparsa della fibrillazione atriale dopo 6 mesi dalla crioablazione               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FA parossistica 73.3%</li> <li>○ FA persistente 68.8%</li> </ul> </li> <li>• Ricomparsa della fibrillazione atriale dopo 12 mesi dalla crioablazione               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FA parossistica 61.1%</li> <li>○ FA persistente 52.4%</li> </ul> </li> <li>• Ricomparsa della fibrillazione atriale dopo 24 mesi dalla crioablazione               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FA parossistica 56%</li> <li>○ FA persistente 42.6%</li> </ul> </li> </ul>	Assenza di conflitto di interessi.	LOW -
Erdei (2012) <b>Serie di casi</b>	Isolamento della vena polmonare attraverso la crioablazione effettuata con Kit Cryo® su 36 pazienti.	Nessuna.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricomparsa di aritmia a:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 mesi – 8 paz. (22%)</li> <li>• 6 mesi – 4 paz. (11%)</li> <li>• 12 mesi – 9 paz. (25%)</li> </ul> </li> <li>• Paz. che non hanno presentato FA 23 (64%).</li> </ul>	Gli autori riportano come outcome anche tutti i parametri emodinamici /morfologici cardiaci stante che l'outcome	LOW --

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
				primario dichiarato è l'insorgenza di FA .	
Koch (2012) <b>RCT</b>	17 pazienti sottoposti ad ablazione con catetere Arctic Front®.	15 pazienti sottoposti ad ablazione con catetere HD Mesh®.	<p><u>Intention to treat analysis:</u> Gruppo <b>Arctic Front®</b>: blocco completo delle VP in 13 pazienti su 23 (56.5%). (p=0.0001) Gruppo <b>HD Mesh®</b>: blocco completo delle VP in 2 pazienti su 21 (9.5%). (p=0.0001).</p> <p><u>Analysis per protocol:</u> Gruppo <b>Arctic Front®</b>: blocco completo delle VP in 13 pazienti su 17 (76.5%). (p&lt;0.0001) Gruppo <b>HD Mesh®</b>: blocco completo delle VP in 0 pazienti su 15. (p&lt;0.0001).</p> <p>Il rapporto delle vene isolate per paziente è stato (p&lt;0.0001): <b>Arctic Front®</b>: 3.5 ± 1.0 <b>HD Mesh®</b>: 0.9 ± 1.2</p> <p>Il tempo di ospedalizzazione è stato simile per i due gruppi (Arctic Front = media di 4 giorni, HD Mesh = media di 5) (p=0.61).</p> <p>Ricomparsa di FA durante l'ospedalizzazione (correlate con l'età, sesso, co-morbilità vascolari, frazione di eiezione, volume dell'atrio sinistro): Gruppo <b>Arctic Front®</b>: 2 pazienti (11.8%). Gruppo <b>HD Mesh®</b>: 7 pazienti (46.7%).</p> <p>In termini di sicurezza i due cateteri si equivalgono.</p>	Analisi Intention to treat su tutti i 44 pazienti inclusi (di questi 32 sono stati sottoposti all'ablazione). I risultati relativi al catetere HD Mesh sono in contrapposizione con i dati emersi da precedenti studi osservazionali dove, però, non furono impiegati cateteri per mappatura.	HIGH - -
<b>NICE 2012</b> <b>Revisione Sistematica</b> <b>Studi selezionati:</b>					
Andrade (2011) <b>Revisione sistematica</b>	1221 pazienti trattati per FAP; 87 pazienti trattati per FA persistente.  In 9 dei 23 studi considerati l'ablazione è stata condotta unicamente con criocateretere.	In 14 studi la CAB è stata combinata con: RF nel 17% dei pazienti.	<p><b>Outcome di efficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti in cui si è ottenuto l'isolamento completo delle VP: 98.8% (95% IC 97.9 – 99%) (924 pazienti, 19 studi, I2=0% - no eterogeneità);</li> <li>• VP in cui si è ottenuta la disconnessione elettrica (di quelle precedentemente indicate): 98.5% (95% IC 98.0 – 98.8%) dei pazienti (18 studi, I2=83% : l'eterogeneità è riferita all'impiego o al mancato impiego della ablazione focale in associazione con la CAB).;</li> <li>• Assenza di recidive entro un anno:</li> </ul>	La maggior parte dei risultati derivano da <i>case series</i> .  Il catetere a pallone da 28 mm è stato impiegato nell'80% dei pazienti (681/842). Il catetere a pallone da	HIGH

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
			<p>1. pazienti con FAP dopo 3 mesi di assenza: 72.8% (95% IC 68.8 – 76.6%, 5 studi, 519 pazienti, <math>I^2 = 0\%</math>);</p> <p>2. pazienti con FAP senza il periodo di 3 mesi di assenza di recidive: 60.3% (95% IC 54.5 – 66%, 3 studi, 316 pazienti, <math>I^2 = 0\%</math>);</p> <p>3. pazienti con FA persistente dopo 3 mesi di assenza: 45.2% (95% IC 32.5 – 58.9%, 2 studi, 62 pazienti, <math>I^2 = 0\%</math>).</p> <p>Outcome di sicurezza (complicazioni):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paralisi del nervo fenico: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. qualunque evento riportato = 6.4% (86 casi);</li> <li>2. persistente dopo l'intervento = 4.9% (67 casi);</li> <li>3. persistente dopo un anno dall'intervento = 0.4% (5 casi);</li> </ol> </li> <li>• Stenosi delle VP: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. qualunque tipo = 0.9% (7 casi/773, studi che prevedono screening sistematico delle VP);</li> <li>2. che hanno richiesto intervento = 0.2% (2 casi/1163);</li> </ol> </li> <li>• Complicazioni all'accesso vascolare: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Qualunque complicazione = 1.8% (22 casi/1231);</li> <li>2. Fistola arterio-venosa = 0.4% (5 casi/1231);</li> <li>3. Sanguinamento che ha richiesto trasfusione = 0.4% (5 casi/1231);</li> <li>4. Pseudoaneurisma della arteria femorale = 0.3% (4 casi/1231);</li> <li>5. Rottura della vena succlavia = 0.1% (1 caso/1231);</li> </ol> </li> <li>• Eventi peri – procedurali: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stroke = 0.3% (4 casi/1241);</li> <li>2. Infarto miocardico = 0.2% (3 casi/1241);</li> <li>3. Fistola tra atrio destro ed esofago = 0;</li> <li>4. Ulcera esofagea = 5.2% (6 casi/116);</li> <li>5. Effusione pericardica o tamponamento = 1.5% (18 casi/1231);</li> <li>6. Tamponamento cardiaco = 0.6% (7 casi/1231);</li> <li>7. Rottura dell'arteria polmonare = 0.1% (1 caso/1231).</li> </ol> </li> </ul>	<p>23 mm è stato impiegato nel 13.9% dei pazienti (117/842). Entrambi i cateteri sono stati impiegati nel 5% dei pazienti (44/842).</p> <p>Sono stati considerati studi condotti con diverse metodologie che comprendono pazienti con diverse caratteristiche, bracci di confronto diversi e follow up differenti.</p> <p>Un autore della revisione è un consulente Medtronic.</p>	
Kojodjojo (2011) Serie di casi	124 pazienti (492 VP) sottoposti a CAB nel periodo maggio 2006 – 2009.	53 pazienti sottoposti ad ablazione con RF. Età: 59.3 anni Sesso: 77% maschi.	<p>Per valutare le differenze fra i due gruppi è stato impiegato lo Student T test.</p> <p>Per valutare il tempo di assenza delle FA è stato applicato il metodo Kaplan Meier (significatività con <math>p &lt; 0.05</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assenza di eventi di FA in 12 mesi di follow up: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gruppo CAB (124 pz) con FAP = 77% (<math>p &lt; 0.002</math>);</li> <li>FA persistente = 48% (<math>p &lt; 0.002</math>)</li> </ol> </li> </ul>	<p>Il gruppo della CAB è costituito da 90 pazienti con FAP e 34 pazienti con FA persistente.</p> <p>Il gruppo della RF è costituito da 53</p>	

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
			<p>2. <b>Gruppo RF</b> (53 pz) con FAP = 72% FA persistente = n.d.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ablazione aggiuntiva per recidive di FA: durante il follow up:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Gruppo CAB:</b> 14% (17 pazienti)</li> <li>2. <b>Gruppo RF:</b> 23% (12 pazienti)</li> </ol> </li> </ul> <p>Nel gruppo CAB tutti per tutti i pazienti, tranne 3, è stato necessario la cardioversione per ripristinare il ritmo sinusale dopo la procedura.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paralisi del nervo frenico:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Gruppo CAB:</b> 2 pz risolti entro 3 mesi e 14 mesi;</li> <li>2. <b>Gruppo RF:</b> nessuno</li> </ol> </li> <li>• <b>Effusione pericardica:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Gruppo CAB:</b> 1 paziente</li> <li>2. <b>Gruppo RF:</b> 2 pazienti</li> </ol> </li> </ul>	<p>pazienti affetti tutti da FAP. Il pazienti affetti da FA persistente hanno significativamente più anni e presentano l'atrio sx più grande. Il tempo della procedura fluoroscopica è stato minore nel gruppo della RF.</p>	
<p>Gaita (2011) Serie di casi</p>	<p>36 pazienti sottoposti a CAB con catetere a pallone da 23 mm e 28 mm. Per ogni vena sono eseguite 2 crio-ablazioni di circa 4 – 5 min ciascuna.</p>	<p><b>Comparazione 1:</b> 36 pazienti sottoposti ad ablazione con RF (catetere multipolare). <b>Comparazione 2:</b> 36 pazienti sottoposti a procedura con catetere multi elettrodo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lesioni cerebrali</b> (% pazienti presentanti nuove lesioni ischemiche asintomatiche e numero delle lesioni; indagine eseguita con RMN il giorno prima e il giorno dopo l'intervento): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Gruppo CAB:</b> 5.6% dei casi (2/36 pz); 9 lesioni;</li> <li>2. <b>Gruppo RF:</b> 8.3% dei casi (3/36 pz); 3 lesioni;</li> <li>3. <b>Gruppo catetere multi – elettrodo:</b> 38.9% (14/36); 24 lesioni.</li> </ol> <p>La differenza tra i 3 gruppi dell'incidenza è significativa (p=0.023); la differenza del numero di lesioni fra il gruppi 1 e 3 non è significativa statisticamente. L'analisi multivariata dimostra che l'impiego del catetere multi – elettrodo è indipendentemente correlato con un aumento del 48% dell'incidenza di lesioni cerebrali asintomatiche dopo ablazione delle VP (OR 1.48; 95%IC 1.19 e 1.62; p&lt;0.001).</p> </li> <li>• <b>Paralisi del nervo frenico:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Gruppo CAB:</b> paralisi transitoria nel 14% dei pz (5/36 pz).</li> </ol> </li> </ul>	<p>Dati non trasferibili a pazienti che seguono schemi di terapia anti coagulante più impegnativi (INR differente). Non sono chiari quali fattori confondenti siano stati inclusi nella analisi multivariata.</p>	
<p>Chierchia (2010) RCT</p>	<p>Popolazione di 46 pazienti sottoposti ad ablazione per FAP attraverso CAB.</p>	<p>Navistar, Biosense): 87 pazienti (69 uomini).</p>	<p>Il confronto fra i due gruppi è stato condotto usando il Mann – Whitney U test, lo Student's t-test e il Fisher test. L'analisi statistica è stata condotta impiegando il programma SSPSS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In nessun paziente è stata riscontrata l'effusione pericardica nella TTE 2D pre-operatoria;</li> <li>• Tempo di applicazione della RF pari a 33 ± 4 min (p&gt;0.05);</li> <li>• Tempo di applicazione della temperatura per crioablazione pari a 40 ± 7 min (p&gt;0.05);</li> <li>• Tempo totale di intervento inferiore nella CAB (p&lt;0.001);</li> <li>• L'effusione pericardica è stata riscontrata in 19 pz (14.2%): 16 lieve</li> </ul>	<p>Studio monocentrico, non randomizzato, in aperto anche gli ecocardiografisti: i casi di effusione pericardica sono sovrastimati.</p>	

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
			<p>EP, 1 moderata e 2 occlusioni pericardiche.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le effusioni pericardiche lievi non hanno necessitato di ospedalizzazione e non sono state più riscontrate alla TTE 2D a 3 mesi (12 pz RF e 4 pz CBA);</li> <li>• L'effusione pericardica moderata ha richiesto 2 giorni di ospedalizzazione senza complicazioni: l'ecocardiografia a 6 mesi non ha evidenziato nulla (gruppo RF);</li> <li>• Le occlusioni hanno richiesto 4 giorni di ospedalizzazione (1 pz CBA e 1 pz RF).</li> <li>• Eventi predittivi l'effusione pericardica sono: tempo dell'intervento (p=0.044), ipertensione arteriosa (p=0.002) e disturbo coronarico (p=0.066) (Analisi multivariata e invariata);</li> <li>• Nel gruppo CBA l'unico parametro rilevante per l'effusione pericardica è rappresentato dall'età (p=0.02);</li> <li>• Il tempo di applicazione del freddo nella CBA è stato più lungo nei pazienti con effusione pericardica ma la differenza non è statisticamente significativa (p=0.360);</li> <li>• L'analisi multivariata non ha mostrato variabili significative nei pazienti con effusione pericardica nel gruppo CBA;</li> <li>• Nel gruppo RF, secondo l'analisi invariata il tempo di intervento (p=0.008), l'ipertensione arteriosa (p=0.016) e disturbo coronarico (p=0.013) sono significativamente correlati con l'effusione pericardica; secondo l'analisi multivariata sono relati con l'effusione pericardica l'ipertensione arteriosa (p=0.019) e il disturbo coronarico (p=0.023).</li> </ul>		
Sorgente (2010) Studio retrospettivo	30 pz sottoposti ad ablazione delle VP attraverso CAB con Arctic Front	<p><b>Comparazione 1:</b> 29 pz sottoposti a RF.</p> <p><b>Comparazione 2:</b> 35 pz sottoposti a RF tramite tecnologia robotica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ricomparsa della FA: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Gruppo sperimentale - 44%</li> <li>➢ Controllo 1 - 44%</li> <li>➢ Controllo 2 - 43%.</li> </ul> </li> <li>• Formazione di pseudo aneurismi: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Gruppo sperimentale -1pz</li> <li>➢ Controllo 1 - 2pz</li> <li>➢ Controllo 2 - 1pz.</li> </ul> </li> <li>• Paralisi del nervo frenico: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 paziente del gruppo di controllo 1 che ha presentato una completa regressione della sintomatologia.</li> </ul> </li> <li>• Insorgenza di fistola: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 paziente del gruppo di controllo 1 con necessità di ulteriore intervento e prolungamento dell'ospedalizzazione.</li> </ul> </li> <li>• Effusione pericardica:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non dichiarati i conflitti di interesse</li> <li>• Non viene dichiarato il criterio per la selezione dei pazienti e del periodo di follow up</li> </ul>	

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
Linhart (2009) Serie di casi	Popolazione di 20 pazienti sottoposti a CAB con catetere Arctic Front.	20 pazienti sottoposti ad ablazione con RF con catetere Thermocool.	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 paziente del gruppo di controllo 1 con prolungamento dell'ospedalizzazione.</li> <li>• Isolamento elettrico VP:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Gruppo CAB:</b> 81% delle vene isolate (63/78); per 11 vene (6 pazienti, 14%) è stato usato criocateretere Freezor Max</li> <li>2. <b>Gruppo RF:</b> 100% (77/77).</li> </ol> </li> <li>• Assenza di casi di FA a 3 e 6 mesi:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>3 mesi:</b> solo Arctic Front: 50% (7/14 pz); Arctic Front + Freezor : 55% (3/6 pz) RF: 45% (9/20 pz)</li> <li>2. <b>2 6 mesi:</b> solo Arctic Front: 50% (7/14 pz); Arctic Front + Freezor : 66% (4/6 pz) RF: 45% (9/20) pz</li> </ol> </li> </ul> <p>Per 4 pz sottoposti a CAB e 7 pazienti sottoposti a RF è stato necessario ripetere l'intervento dopo 6 mesi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicazioni intra – operatorie:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Gruppo CAB:</b> Paralisi temporanea al nervo frenico: 3 pz; Bradycardia 2 pz; Cefalea, nausea, tosse secca: 3 pz.</li> <li>2. <b>Gruppo RF:</b> nessuna complicazione.</li> </ol> </li> </ul>	Popolazione ristretta; sono stati impiegati due cateteri a pallone di diametro diverso (23 mm e 28 mm).	
Ahmed (2009) Serie di casi	67 pazienti con FAP e non rispondenti ai farmaci sottoposti a CAB con catetere Arctic Front.	7 pazienti sottoposti a CAB con catetere Cryocor (Cryocath) impiegato per completare l'ablazione con RF delle VP in prossimità dell'esofago. Gruppo di pazienti (totale di 7) con: FAP: 2 pazienti FA persistente: 1 paziente; FA persistente di lunga durata e non rispondenti ai farmaci: 4 pazienti.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento della temperatura del tratto esofageo &gt;1 °C: Gruppo Arctic: 93% (62/67 pz); Gruppo Cryocor: 71% (5/7 pz).</li> <li>• Ulcerazioni: Gruppo Arctic: 17% (6/35 pz); Gruppo Cryocor: 0%.</li> </ul> <p>Tutte le ulcerazioni sono state asintomatiche e risolte (endoscopia a 3 mesi di follow up). Nessuna fistola atrio – esofagea.</p>	35 pazienti (52%) del gruppo Arctic e 7 (100%) del gruppo Cryocor sono stati sottoposti a endoscopia entro una settimana dall'intervento: in presenza di ulcerazione sono stati prescritti PPI e i pazienti sottoposti a ulteriore endoscopia dopo 1 mese. La temperatura dell'esofago è stata monitorata ma non considerata influente	



Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
				durante la procedura. I due gruppi non sono numericamente equilibrati e sono disomogenei.	
Neumann 2008 Serie di casi	Isolamento della vena polmonare attraverso la crioblazione effettuata con Kit Cryo® per 346 pazienti con FA di cui 293 con FA e 53 con FAP. In entrambi i casi l'FA era sintomatica e refrattaria ai farmaci.	Nessuna.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insorgenza di FA nei 3 mesi successivi in assenza di terapia farmacologica antiaritmica: non risultati significativi.</li> <li>• Nei pazienti con FA persistente successo nel 42% dei casi, nei pazienti con FA parossistica, successo nel 74% dei casi.</li> <li>• Stenosi dell'arteria polmonare: nessuna stenosi o riduzione inferiore al 30% del diametro</li> <li>• Fistola atrio-espofagea: nessuna</li> <li>• Sicurezza intraoperatoria: si sono verificati 2 casi di tamponamento pericardico (0,8%), 5 casi di ematoma inguinale (1,4%), 2 infezioni da psudomonas (0,8%), 1 caso con fistola arterovenosa (0,2%), 26 casi di paresi del nervo frenico risolta entro un anno (7,5%), e 2 casi di flutter (0,8%)</li> </ul>	Non terminato il follow up nel 15,9% dei casi. L'ablazione è stata ripetuta in 35 pazienti, mentre 41 non hanno mai sospeso la terapia antiaritmica	
Van Belle (2008) Serie di casi	141 pazienti affetti da FAP sottoposti a CAB con catetere Arctic Front.	Nessuna.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolamento totale delle VP in 139 pazienti dopo una ablazione con Arctic Front: 33 pz con pallone da 23-mm e 99 pazienti con pallone da 28-mm;</li> <li>• Un criocaterere Freezor Max è stato impiegato per terminare la procedura in 56 pazienti (86 vene);</li> <li>• Presenza di FA rilevata con Holter attivo per 24 h: 45% dei pz 1 mese prima dell'intervento e 11% dei pz a 3 mesi di follow up;</li> <li>• Fibrillazioni atriali continue rilevate con 24 ore di Holter: 16% dei pz 1 mese prima dell'intervento e 1% a 3 mesi di follow up;</li> <li>• Percentuale dei giorni in cui è stato registrato un evento di FA: 26% a 1 mese dall'intervento e 9% dei giorni a 3 mesi di follow up;</li> <li>• Ricomparsa di FA dopo un singolo intervento: 51%;</li> <li>• Ricomparsa di FA dopo un secondo intervento: 17% dei pz hanno rifatto l'ablazione e nel 46% dei pz è stata riscontrata FA dopo il secondo intervento;</li> <li>• Assenza di FA nel 44% dei pz dopo un anno di follow up;</li> <li>• Qualità della vita: miglioramento nel 72% dei pz, invariata nel 18% e peggiorata nel 10%;</li> <li>• Effusione pericardica in 8 pz; paralisi al nervo frenico in 4 pz risolte entro 6 mesi; ematoma e sanguinamento in 2 pz; fistola arterio-venosa in 2 pz; emottisi in 2 pz.</li> </ul>	Numero di pazienti analizzati: 139. Un autore ha collaborato con la ditta CryoCath. Le variabili continue sono state valutate con lo Student's T test, le variabili categoriche con il $\chi^2$ . Le variazioni della frequenza dei sintomi sono state calcolate con il test Wilcoxon e le assenze di FA con il metodo Kaplan - Meier. Le FA ricorrenti sono indice di interventi non risolutivi. Il follow up a 3 mesi non è stato accurato.	

## Allegato 3b

### Valutazione critica studi inclusi: Freezor (Kit Cryo®) nella tachicardia reciprocante nodale

Sigle: AVNRT = tachicardia reciprocante nodale

RF = radiofrequenza

CAB = crioablazione

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
F. J. Rodruguez - Entem (2013) <b>RCT</b>	60 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor da 6 mm	59 pazienti sottoposti ad ablazione con RF eseguita con catetere Celsius.	<p><b>Gruppo CAB:</b> procedura efficace (vedi nota tab. "all. 2b") in 59 pz (98%). Nessun blocco AV verificatosi. Tempo procedurale pari a <math>61.74 \pm 18.94</math> min. (<math>p=0.142</math>) Tempo della fluoroscopia pari a <math>9.52 \pm 3.69</math> min. (<math>p=0.0001</math>) Numero delle applicazioni di energia pari a <math>3.28 \pm 1.43</math>. (<math>p=0.02</math>) Dopo un tempo medio di follow-up di <math>252 \pm 44</math> giorni, 9 pazienti hanno riportato episodi di aritmia (15%) (<math>p=0.027</math>).</p> <p><b>Gruppo RF:</b> procedura efficace (vedi nota tab. "all. 2b") in tutti i pz (100%). Ad un paziente è stato impiantato un pacemaker (Blocco completo AV). Tempo procedurale pari a <math>56.77 \pm 17.73</math> min. (<math>p=0.142</math>) Tempo della fluoroscopia pari a <math>15.46 \pm 5.07</math> min. (<math>p=0.0001</math>) Numero delle applicazioni di energia pari a <math>3.98 \pm 1.82</math>. (<math>p=0.02</math>) Dopo un tempo medio di follow-up di <math>252 \pm 44</math> giorni, 3 pazienti hanno riportato episodi di aritmia (3.4%) (<math>p=0.027</math>).</p> <p>Dalla curva di Kaplan – Meier: Periodo libero da episodi di aritmia <b>RF vs CAB</b> = <math>96.6\% \pm 2.3\%</math> vs <math>85\% \pm 4.6\%</math> (<math>p=0.027</math>).</p>	Tutti i pazienti coinvolti nello studio che hanno riscontrato episodi ricorrenti di aritmia dopo la prima procedura, sono stati sottoposti a RF. Nessun tipo di complicazione si è verificato dopo la seconda procedura: dopo un periodo medio di follow-up pari a $189 \pm 36$ giorni non è stata documentata nuova aritmia.	High +
Kyoung-Min Park (2012) <b>Studio prospettico non randomizzato.</b>	54 pazienti sottoposti a CAB effettuata con CryoCath® (età $43 \pm 15$ anni).	58 pazienti sottoposti ad ablazione effettuata con RF (età $46 \pm 13$ anni).	<p>Il numero di ablazioni richiesto è stato significativamente inferiore nei pazienti sottoposti a CAB (CAB <math>5.1 \pm 2.5</math>, RF <math>6.8 \pm 3.6</math>, <math>p=0.02</math>).</p> <p><b>Gruppo CAB:</b> 30 pz sottoposti alla ablazione completa (AC) e 24 alla modificazione (M) della via lenta (54 pz tot). Non vi è differenza significativa fra l'ablazione completa e la modificazione nel numero di ablazioni effettivo (AC = <math>5.0 \pm 2.4</math>; M = <math>5.4 \pm 1.6</math>, <math>p=0.38</math>) o nel tempo impiegato (AC = <math>22 \pm 10</math> min, M = <math>24 \pm 12</math> min, <math>p=0.61</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Ablazione completa:</b> nessun cambiamento rilevante nella lunghezza del ciclo sinusale (<math>872 \pm 164</math> vs <math>860 \pm 177</math> ms, <math>p=0.38</math>), nell'intervallo Atrio – His (<math>83 \pm 22</math> vs <math>85 \pm 22</math> ms, <math>p=0.49</math>) nel blocco atrio-ventricolare tipo Wenckebach</li> </ul>	<p>Dato ritenuto statisticamente significativo con <math>p &lt; 0.05</math>. Il confronto fra i gruppi è stato eseguito usando lo Student's T-test..</p> <p>Non vi sono differenze significative nella conduzione elettrica fra CAB e RF; il periodo refrattario risulta, però, più breve in maniera significativa nei pz sottoposti ad ablazione totale.</p>	LOW

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
			<p>anterogrado (<math>411 \pm 62</math> vs <math>420 \pm 66</math> ms, <math>p= 0.76</math>) e retrogrado (<math>400 \pm 58</math> vs <math>408 \pm 55</math> ms, <math>p= 0.68</math>) dopo la crioablazione. Il periodo refrattario effettivo della rimanente conduzione veloce è stato significativamente più corto dopo la CAB completa (<math>375 \pm 74</math> vs <math>281 \pm 39</math> ms, <math>p &lt; 0.01</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Modificazione:</b> nessun cambiamento rilevante nella lunghezza del ciclo sinusale (<math>859 \pm 166</math> vs <math>866 \pm 167</math> ms, <math>p= 0.75</math>), nell' intervallo Atrio – His (<math>77 \pm 14</math> vs <math>76 \pm 14</math> ms, <math>p= 0.75</math>) nel blocco atrio-ventricolare tipo Wenckebach anterogrado (<math>381 \pm 51</math> vs <math>390 \pm 57</math> ms, <math>p= 0.70</math>) e retrogrado (<math>377 \pm 63</math> vs <math>384 \pm 65</math> ms, <math>p= 0.84</math>) dopo la crioablazione. Il periodo refrattario effettivo della rimanente conduzione lenta (<math>290 \pm 40</math> vs <math>305 \pm 39</math> ms, <math>p=0.47</math>) e veloce (<math>343 \pm 50</math> vs <math>320 \pm 53</math> ms, <math>p=0.10</math>) non è cambiato significativamente.</li> </ul> <p><b>Gruppo RF:</b> 35 pz sottoposti alla ablazione completa (AC) e 23 alla modificazione (M) della via lenta. Non vi è differenza significativa fra l'ablazione completa e la modificazione nel numero di ablazioni effettivo (AC= <math>6.5 \pm 3.8</math>; M= <math>6.9 \pm 1.4</math>, <math>p=0.45</math>) o nel tempo impiegato (AC = <math>9.3 \pm 3.8</math> min, M = <math>12.1 \pm 3.3</math> min, <math>p= 0.21</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ablazione completa:</b> nessun cambiamento rilevante nella lunghezza del ciclo sinusale (<math>804 \pm 116</math> vs <math>780 \pm 107</math> ms, <math>p= 0.12</math>), nell' intervallo Atrio – His (<math>69 \pm 12</math> vs <math>69 \pm 14</math> ms, <math>p= 0.86</math>) nel blocco atrio-ventricolare tipo Wenckebach anterogrado (<math>371 \pm 42</math> vs <math>380 \pm 56</math> ms, <math>p= 0.63</math>) e retrogrado (<math>365 \pm 59</math> vs <math>378 \pm 61</math> ms, <math>p= 0.55</math>) dopo la ablazione. Il periodo refrattario effettivo della rimanente conduzione veloce è stato significativamente più corto dopo la RF completa (<math>358 \pm 108</math> vs <math>289 \pm 84</math> ms, <math>p &lt; 0.01</math>).</li> <li>• <b>Modificazione:</b> nessun cambiamento rilevante nella lunghezza del ciclo sinusale (<math>792 \pm 142</math> vs <math>763 \pm 116</math> ms, <math>p= 0.28</math>), nell' intervallo Atrio – His (<math>69 \pm 8</math> vs <math>78 \pm 9</math> ms, <math>p= 0.46</math>) nel blocco atrio-ventricolare tipo Wenckebach anterogrado (<math>381 \pm 51</math> vs <math>390 \pm 57</math> ms, <math>p= 0.70</math>) e retrogrado (<math>370 \pm 60</math> vs <math>384 \pm 48</math> ms, <math>p= 0.54</math>). Il periodo refrattario effettivo della rimanente conduzione lenta (<math>247 \pm 31</math> vs <math>283 \pm 53</math> ms, <math>p=0.20</math>) e veloce (<math>345 \pm 91</math> vs <math>327 \pm 81</math> ms, <math>p=0.36</math>) non è significativamente cambiato.</li> </ul>		
Chan Ngai Yin	20 pazienti ( $46.5 \pm 12.5$ )	11 pazienti sottoposti a	Valore di $p < 0.05$ è considerato statisticamente significativo.	La RF è maggiormente correlata al	HIGH -

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
(2011) RCT	anni con documentata tachicardia sopraventricolare e AVNRT diagnosticata con studio elettrofisiologico.	CAB con catetere Freezor Xtra: età: 45.6 ± 12.5 anni; 6 pz con ipertensione; 2 pz con diabete mellito; 1 pz con ischemia cardiaca; 1 pz con insufficienza renale.	A 6 mesi di follow-up non è stato documentato alcun episodio di AVNRT nei due gruppi. <b>Gruppo CAB:</b> Dolore del paziente- VAS = 2.2 ± 2.8 (p=0.024); Stress dell'operatore: VAS = 1.9 ± 0.8 (p < 0.001); Episodi di AVNRT tipici/atipici = 9/2 (p=0.66); Pz con assenza di aritmie 30 min dopo l'ablazione = 100% (p=0.257); Blocco permanente atrio ventricolare = 0%; Durata della procedura = 54.5 ± 17.0 min. (p=0.462); Tempo della fluoroscopia = 6.0 ± 4.9 min. (p=0.049); Numero delle applicazioni di energia = 2.8 ± 1.2 (p=0.02); Siti target di ablazione totali: 104.  <b>Gruppo RF:</b> Dolore del paziente- VAS = 5.4 ± 3.4 (p=0.024); Stress dell'operatore: VAS = 6.2 ± 1.6 (p < 0.001); Episodi di AVNRT tipici/atipici = 8/1 (p=0.66); Pz con assenza di aritmie 30 min dopo l'ablazione = 89% (p=0.257); Blocco permanente atrio ventricolare = 0%; Durata della procedura = 49.3 ± 12.5 min. (p=0.462); Tempo della fluoroscopia = 10.9 ± 5.4 min. (p=0.049); Numero delle applicazioni di energia = 1.6 ± 0.9 (p=0.02); Siti target di ablazione totali: 72	dolore rispetto alla CAB per la stimolazione diretta durante la procedura dei nervi cardiaci (dolore viscerale).  Trattasi di uno studio con casistica ristretta.  Nel gruppo CAB c'erano 2 pz diabetici ed uno con insufficienza renale che potrebbero aver avuto una percezione alterata del dolore.	
Hoffmann (2011) Studio prospettico	Ablazione eseguita sui pz suddivisi in 3 gruppi in base ai dati anagrafici (la distribuzione dei pz sottoposti a RF e CAB nei 3 gruppi è omogenea):  Gruppo 1: età < 50 anni (1268 pz, età media di 40 anni, 74.1% donne);  Gruppo 2: età compresa fra i 50 e i 75 anni (1707 pz, età media di 63 anni, 63% donne);  Gruppo 3: età > 75 anni (259 pz, età media di 79 anni, 50.6% donne).	Nessuna: gruppi con pz sottoposti sia a RF che a CAB. Si confronta l'efficacia e la sicurezza dell'ablazione con catetere rispetto all'età.	Valore di p < 0.05 è considerato statisticamente significativo. <b>Efficacia:</b> nel 98.7% dei pz è stato raggiunto l'endpoint: assenza di AVNRT post procedura: Gruppo 1 = 98.7%, Gruppo 2 = 98.8% e Gruppo 3 = 98.5%, p = 0.92. Il 5% dei pz ha riscontrato ricorrenze di aritmie durante il ricovero (sono stati sottoposti ad ulteriore ablazione con RF).  <b>Sicurezza:</b> eventi avversi importanti (emorragie, pneumotorace, effusione pericardica, blocco AV) si sono verificati nel 1% dei casi, eventi minori nello 0.9% dei casi (coorte intera). Non vi sono state differenze significative fra i tre gruppi: Gruppo 1 = 1.5%, Gruppo 2 = 2.2% e Gruppo 3 = 1.6%. L'effusione pericardica si è avuta in 5 pz del gruppo 2 e 2 pz del gruppo 3. In 5 pz (1 pz del gruppo 1, 2 pz del gruppo 2 e 2 pz del gruppo 3) si è avuto blocco AV transitorio  In termini di successo della prima ablazione di RF non ci sono differenze fra i tre gruppi (98.7% vs 98.8% vs 98.5%, p = 0.92). La durata della procedura di RF è uguale: 75.0 min, p = 0.93.	Solo l'8.2% dei pz arruolati ha età > 75 anni.	LOW

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
			La durata della fluoroscopia è stata maggiore nel gruppo 3 (11 min vs 7 min del g. 1 e 9 min del g. 2). L'energia impiegata nella RF è stata inferiore nel gruppo 3.		
A. Opel (2010) <b>Studio retrospettivo</b>	123 pazienti affetti da AVNRT sottoposti a CAB con 6 mm Freezor Extra 3.	149 pazienti affetti da AVNRT sottoposti a RF con catetere 4 mm Celsius.	<p><b>Gruppo CAB:</b> dei 123 pz iniziali, 114 pz sono stati sottoposti a trattamento con successo (93%, p = 0.8). Di questi 114 pz è stata documentata ricorrenza di AVNRT in 12 pz (10%, p = 0.02); il tasso di fallimento della prima procedura è stato del 7% (9 pz). Modalità di energia alternativa impiegata nel 6% dei casi (p = 0.04). Successo complessivo pari a 83% (102/123 pz). Durata procedura: media di 90 min (p = 0.6). Durata fluoroscopia: media di 16 min (p = 0.08) Complicazioni minori nel 0.8% casi.</p> <p><b>Gruppo RF:</b> dei 149 pz iniziali, 142 pz sono stati sottoposti a trattamento con successo (95%, p = 0.8). Di questi 149 pz è stata documentata ricorrenza di AVNRT in 4 pz (3%, p = 0.02); il tasso di fallimento della prima procedura è stato del 5% (7 pz). Modalità di energia alternativa impiegata nel 1% dei casi (p = 0.04). Successo complessivo pari a 93% (138/149 pz). Durata procedura: media di 90 min (p = 0.6). Durata fluoroscopia: media di 14 min (p = 0.08) Complicazioni minori nel 5% casi. 1 caso di blocco AV che ha richiesto impianto pacemaker (0.7%).</p>	Studio retrospettivo in cui l'operatore ha scelto il trattamento da eseguire (CAB o RF).	LOW - -
Deisenhofer (2010) <b>RCT</b>	251 pazienti sottoposti a CAB con catetere 7F Freezor Max, 6 – mm.	258 pazienti sottoposti ai RF con catetere 7F Marinr 4 – mm.	<p>Pazienti inizialmente arruolati per lo studio = 611; di questi 102 esclusi.</p> <p><b>Gruppo CAB:</b> di 251 pz arruolati, 6 sono usciti al follow-up: 245 pz finali valutati per le analisi statistiche. Era stato stimato un tasso di fallimento pari al 23% che richiedeva un numero di casi da arruolare pari a 250. Endpoint combinato di fallimento della procedura, blocco AV e ricorrenza della AVNRT verificatosi nel 12% dei casi (p = 0.018): successo a 6 mesi di follow-up nel 87.4%. AVNRT non inducibile nel 96.8% dei casi (p = 0.255). Blocco AV = 0%. Efficacia dopo 6 mesi di follow-up: il 98% dei pz ha completato il follow-up a sei mesi (246 pz); 38 pz hanno riportato sintomi aritmici e</p>	Il minore dolore provocato dalla CAB è controbilanciato da procedure più lunghe e più frequenti fallimenti della funzionalità del device.	HIGH

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
			<p>in 23 pz è stata documentata AVNRT ricorrente.  Pz con AVNRT ricorrente: 9.4% complessivi (p = 0.029).  Durata procedura: 140.5 ± 56.4 min (p &lt; 0.001).  Durata fluoroscopia: 13.7 ± 8.3 (p = 0.67).  Blocco AV di primo o secondo grado indotto dalla CAB = 0 casi.  Fallimento della funzionalità del dm = 13 casi (p &lt; 0.001).  Applicazioni di energia (mediana) = 4 (p = 0.12).  VAS (0 – 100): 7.3 ± 13.9 (p &lt; 0.001).  <b>Gruppo RF:</b> di 258 pz arruolati, 7 sono usciti al follow-up: 251 pz finali valutati per le analisi statistiche. Era stato stimato un tasso di fallimento pari al 13%.  Endpoint combinato di fallimento della procedura, blocco AV e ricorrenza della AVNRT verificatosi nel 6.3% dei casi (p = 0.018); successo a 6 mesi di follow-up nel 93.7%.  AVNRT non inducibile nel 98.4% dei casi (p = 0.255).  Blocco AV = 0.4%.  Efficacia dopo 6 mesi di follow-up: il 96.5% dei pz ha completato il follow-up a sei mesi (249 pz); 18 pz hanno riportato sintomi aritmici e in 11 pz è stata documentata AVNRT ricorrente.  Pz con AVNRT ricorrente: 4.4% complessivi (p = 0.029).  Durata procedura: 122.6 ± 43.7 min (p &lt; 0.001).  Durata fluoroscopia: 13.4 ± 8.2 (p = 0.67).  Blocco AV di primo o secondo grado indotto dalla RF = 2 casi.  Fallimento della funzionalità del dm = 2 casi (p &lt; 0.001).  Applicazioni di energia (mediana) = 4 (p = 0.12).  VAS (0 – 100): 20.3 ± 22.0 (p &lt; 0.001).</p>		
Kardos (2007) <b>RCT</b>	13 pz con AVRT sottoposti a CAB con catetere 7 Fr 4 – 8 mm Freezor 3.	17 pz con AVNRT sottoposti a RF con catetere 7 Fr 4 mm Biosense Webster.	<p><b>Gruppo CAB:</b> tasso di successo nel breve tempo = 85%  Tasso di successo a 12 mesi = 77%  Durata della procedura = 100 min (mediana)  Durata della fluoroscopia = 20 min (mediana)  Numero di applicazioni di energia = 2 (mediana), p = 0.002.</p> <p><b>Gruppo RF:</b> tasso di successo nel breve tempo = 82.4%  Tasso di successo a 12 mesi = 71%  Durata della procedura = 75 min (mediana)  Durata della fluoroscopia = 12.4 min (mediana)  Numero di applicazioni di energia = 7 (mediana), p = 0.002.  Blocco AV di secondo grado in 2 pz.</p>	Valore di p non disponibile (nessuna significatività statistica). I due gruppo non sono metodologicamente equiparabili perché l'impiego della RF è stato considerato fattibile quando il substrato dell'aritmia era vicino il nodo AV.	HIGH
Kimman (2006) <b>RCT</b>	30 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor 3.	33 pz sottoposti a RF con catetere Conductr.	<p><b>Gruppo CAB:</b> in 5 dei 30 pz inclusi è stata diagnosticata via accesoria postero settale destra;  Tasso di successo dell'intervento a breve termine = 93% (80% nei 5</p>	Valore di p non disponibile per nessun risultato (nessuna significatività statistica).	HIGH - -

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
			<p>pz),            Complicazioni = 0 (1 nei 5 pz).  <i>Risultati ad un anno di follow-up:</i>            1 intervento ripetuto con esito favorevole;            Intervento riuscito nel 97% dei pz (29) (80% nei 5 pz);            Ricorrenza delle aritmie in 13 pz (43%) (80% nei 5 pz) ;            6 casi di aritmie documentate con registratore.</p> <p><b>Gruppo RF:</b> in 3 dei 33 pz inclusi è stata diagnosticata via accessoria postero settale destra;            Tasso di successo dell'intervento a breve termine = 91% (100% nei 3 pz),            Complicazioni = 0 (1 nei 3 pz).  <i>Risultati ad un anno di follow-up:</i>            1 intervento ripetuto con esito favorevole;            Intervento riuscito nel 94% dei pz (31) (100% nei 3 pz);            Ricorrenza delle aritmie in 10 pz (30%) (33% nei 3 pz) ;            3 casi di aritmie documentate con registratore.</p>	L'autore non dichiara assenza di conflitto di interessi.	
Gupta (2006) <b>Studio retrospettivo</b>	71 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor 3.	71 pazienti sottoposti a RF con catetere Celsius.	<p><b>Gruppo CAB:</b> Durata della procedura = 96.1 min (p = 0.27);            Durata della fluoroscopia = 16.8 ± 12.6 min (p = 0.13);            Fallimento della prima procedura = 15.4% (11 pz) p &lt; 0.01;            Riuscita della procedura nel breve tempo = 97% (69 pz) p = 1;            Danno permanente AV = 0 (p = 0.89);            Ricorrenza documentata tachiaritmia = 19.7% (14 pz) p = 0.01;            Ricomparsa AVNRT/complicazioni procedurali = 35.2% (25 pz) p &lt; 0.001;            Sospetta ricorrenza di aritmia = 2 pz (2.8%, p = 0.20).</p> <p><b>Gruppo RF:</b> Durata della procedura = 90.4 min (p = 0.27);            Durata della fluoroscopia = 13.2 ± 13.5 min (p = 0.13);            Fallimento della prima procedura = 2.8% (2 pz) p &lt; 0.01;            Riuscita della procedura nel breve tempo = 97% (69 pz) p = 1;            Danno permanente AV = 1 (1.4%, p = 0.89);            Ricorrenza documentata tachiaritmia = 5.6% (4 pz) p = 0.01;            Ricomparsa AVNRT/complicazioni procedurali = 9.8% (7 pz) p &lt; 0.001;            Sospetta ricorrenza di aritmia = 0 pz (p = 0.20).</p>	Studio retrospettivo.	<b>LOW</b>

## Allegato 3c

### Valutazione critica studi inclusi: Freezor (Kit Cryo®) nel Flutter atriale

Sigle:

RF = radiofrequenza

CAB = crioablazione

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
Andrew (2011) <b>Meta-analisi Studi selezionati:</b>	CAB	RF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocco della conduzione bidirezionale: CAB = 84.3%, RF = 93.3% (OR = 0.51, p = 0.14),</li> <li>• Proporzione pazienti asintomatici durante il follow-up: CAB = 85.5%, RF = 87.3% (OR = 0.68, p = 0.53),</li> <li>• Durata della procedura: CAB = 171.7 min, RF = 134.5 min (p &lt; 0.001),</li> <li>• Durata della fluoroscopia: CAB = 27.5 min, RF = 27.3 min (p = 0.28).</li> </ul>	Bias limitati. Dati di efficacia a lungo termine a favore del braccio della CAB (OR = 1.5, p = 0.09).	HIGH
Malmberg (2009) <b>RCT</b>	20 pz sottoposto a CAB di IT che provoca il flutter con catetere Freezor Max.	20 pz sottoposti a RF di IT che provoca il flutter con catetere Cordis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore: percezione inferiore nel gruppo CAB piuttosto che nel gruppo RF; nessun tipo di complicazione si è verificata.</li> </ul> <p><b>Gruppo CAB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata procedura: 136.6 ± 34.5 min (p = 0.0161);</li> <li>• Tempo di ablazione: 81.0 ± 39.8 (p = 0.0071);</li> <li>• Numero di applicazioni: 15.7 ± 10.7 (p = 0.1209);</li> <li>• Durata delle applicazioni: 39.2 ± 17.8 (p = 0.000006);</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 25.8 ± 13.8 (p = 0.412);</li> <li>• Blocco bidirezionale: 18 pz (56%), p = 0.001.</li> </ul> <p><b>Gruppo CAB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata procedura: 111.4 ± 28.6 min (p = 0.0161);</li> <li>• Tempo di ablazione: 47.6 ± 30.1 (p = 0.0071);</li> <li>• Numero di applicazioni: 11.3 ± 6.1 (p = 0.1209);</li> <li>• Durata delle applicazioni: 13.1 ± 7.1 (p = 0.000006);</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 30.2 ± 18.5 (p = 0.412);</li> </ul> <p>Blocco bidirezionale: 20 pz (100%), p = 0.001.</p> <p>In 5 dei 34 pz si è avuto nuovamente flutter: 2pz/10 trattati con CAB (20%) e 3pz/20 trattati con sola RF (15%), p = 0.45.</p> <p>Al follow-up la sintomatologia aritmica rispetto al periodo precedente l'intervento è migliorata nel 71% dei pz.</p>	<p>L'autore dichiara che il dolore percepito dai pz del gruppo CAB sia inferiore significativamente, ma non è riportato il valore statistico (p?).</p> <p>La scala VAS (0 – 10) è suddivisa come dolore riferito a sito di iniezione, dolore al petto acuto e no, dolore relativo alla procedura e ansia. Per ciascun parametro manca il dato statistico.</p> <p>Otto dei 20 pz del gruppo CAB sono stati spostati nel gruppo RF per mancato ottenimento del blocco bidirezionale, 2 pz sono stati inseriti prematuramente nel gruppo RF per problemi nell'impiego del criocattetere.</p>	



Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
<b>Kuniss (2009) RCT</b>	90 pz sottoposti a CAB con catetere 8-mm Freezor MAX.	91 pz sottoposti a RF con catetere da 8 – mm.	<p><b>Gruppo CAB:</b> inizialmente arruolati 98 pazienti, esclusi 8 pz.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocco conduzione subito dopo l'intervento in 80 pz (89%), <math>p &gt; 0.05</math>;</li> <li>• Durata della procedura: 120 min;</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 18 min;</li> <li>• 1 pz spostato dal gruppo RF ma senza aver ottenuto il blocco della conduzione;</li> <li>• Follow-up a breve termine: 10.9% di ricadute sintomatiche;</li> <li>• A 3 mesi di follow-up: blocco della conduzione nel 65.6% dei pz (42/80 pz presentatisi al follow-up, <math>p = 0.14</math>) ; 22 dei 64 pz disponibili (15%) ha mostrato una conduzione cardiaca non conforme (7 pz con flutter e 15 pz con conduzione anomala asintomatica);</li> <li>• Complicanze: 1 pz con blocco AV di terzo grado; 1 pz con infarto del miocardio 3 giorni dopo la CAB. 5 pz anno subito complicanze meno severe.</li> <li>• VAS (0 – 100) = 0.</li> <li>• Fallimento della procedura per 10 pz</li> </ul> <p><b>Gruppo RF:</b> inizialmente arruolati 93 pazienti, esclusi 2 pz.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocco conduzione subito dopo l'intervento in 83 pz (91%), <math>p &gt; 0.05</math>;</li> <li>• Durata della procedura: 99 min;</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 14 min;</li> <li>• 1 pz spostato dal gruppo CAB con ottenimento del blocco della conduzione;</li> <li>• Follow-up a breve termine: 0% di ricadute sintomatiche;</li> <li>• A 3 mesi di follow-up: blocco della conduzione nel 85% dei pz (51/83 pz presentatisi al follow-up, <math>p = 0.14</math>); nessun paziente ha palesato flutter sintomatico, flutter asintomatico in 9 pz (15%);</li> <li>• Complicanze: 1 pz con blocco AV di terzo grado; 1 pz con infarto del miocardio 3 giorni dopo la CAB. 5 pz anno subito complicanze meno severe.</li> </ul> <p>Fallimento della procedura per 8 pz.</p>	<p>I pz con fibrillazione atriale parossistica hanno proseguito la terapia con i farmaci antiaritmici. Differenza significativa del 19.4% (IC 95% = 4.4 – 33.4, <math>p = 0.14</math>) nelle recidive di conduzioni non conformi tra il gruppo CAB e quello RF.</p> <p>Numero limitato di pz per l'analisi dell'endpoint primario (riduzione al 70% del controllo del blocco della conduzione a 3 mesi di follow-up). Vantaggio della CAB nella percezione del dolore (quasi zero).</p>	
Thornton (2008) RCT	32 pazienti sottoposti a CAB con catetere Freezor Max.  25 pz (78%) presentavano	30 pazienti sottoposti a CAB con catetere EPT Blazer II.  22 pz (73%)	<p><b>Gruppo CAB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocco dell'istmo in 22 pz (69%);</li> <li>• Flutter dopo ablazione definitiva: 0%;</li> <li>• Flutter dopo ablazione non definitiva: 70%;</li> <li>• Flutter atipico: 0%;</li> </ul>	<p>I gruppi CAB e RF sono fra loro omogenei.</p> <p>Valori di p non significativi.</p>	

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
Wang (2007) RCT	fibrillazione atriale.  9 pz sottoposti a CAB con catetere Freezor Max.	presentavano fibrillazione atriale.  9 pz sottoposti a RF con catetere IBI.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachicardia atriale: 6%;</li> <li>• Fibrillazione atriale: 41%;</li> <li>• Durata della procedura: 151 ± 49 min;</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 23 ± 11 min (p &lt; 0.02).</li> </ul> <p><b>Gruppo RF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blocco dell'istmo in 25 pz (83%);</li> <li>• Flutter dopo ablazione definitiva: 4%;</li> <li>• Flutter dopo ablazione non definitiva: 50%;</li> <li>• Flutter atipico: 3%;</li> <li>• Tachicardia atriale: 10%;</li> <li>• Fibrillazione atriale: 50%;</li> <li>• Durata della procedura: 170 ± 48 min;</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 33 ± 15 min (p &lt; 0.02).</li> </ul> <p><b>Gruppo CAB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso di successo dell'ablazione nell'immediato: 100% (p &lt; 0.05);</li> <li>• Ricorrenza di flutter: 0 pz (p &lt; 0.05);</li> <li>• Ricorrenza flutter dopo 30 min: 1 pz (p &lt; 0.05);</li> <li>• Durata della procedura 3.3 ± 2.3 ore (p &gt; 0.05);</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 12.4 ± 2.3 minuti (p &gt; 0.05);</li> <li>• Episodi di dolore: 0 (p &lt; 0.05).</li> </ul> <p><b>Gruppo RF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasso di successo dell'ablazione nell'immediato: 100% (p &lt; 0.05);</li> <li>• Ricorrenza di flutter: 1 pz (p &lt; 0.05);</li> <li>• Ricorrenza flutter dopo 30 min: 0 pz (p &lt; 0.05);</li> <li>• Durata della procedura 3.3 ± 1.7 ore (p &gt; 0.05);</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 18.0 ± 11.9 minuti (p &gt; 0.05);</li> </ul> <p>Episodi di dolore: 9 (p &lt; 0.05).</p>	<p>Studio condotto in un singolo centro.</p> <p>Analizzati i risultati nel breve periodo.</p> <p>Dolore valutato come "numeri di episodi di dolore". Nel gruppo CAB i pz che non hanno ottenuto il blocco della conduzione nell'immediato, sono stati sottoposti con successo ad una seconda CAB.</p> <p>Studio con ristretto numero di partecipanti.</p> <p>Non sono considerati gli effetti sul lungo termine sia dell'efficacia che della sicurezza.</p>	
Collins NJ (2006) RCT	13 pz sottoposti a CAB con catetere Freezor Max.	15 pz sottoposti a radiofrequenza con catetere Blazer II.	<p><b>Gruppo CAB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata della procedura: 171.3 ± 65.3 min (p = 0.003);</li> <li>• Durata dell'ablazione: 59 ± 27.9 min (p &lt; 0.0001);</li> <li>• Durata della fluoroscopia: 30.1 ± 19.7 min (p = 0.86);</li> <li>• Q.tà fentanyl: 92.3 ± 59.9 mcg (p = 0.73);</li> <li>• Q.tà midazolam: 4.9 ± 2.5 mcg (p = 0.66);</li> <li>• Dolore percepito medio (VAS): 0.4 ± 0.7 (p = 0.0001);</li> </ul>	<p>2 pz del gruppo CAB e 1 pz del gruppo RF hanno riscontrato ricorrente flutter atriale durante il follow-up.</p> <p>Studio con numero ristretto di pz arruolati.</p>	

Autore/ Tipo di studio	Intervento	Comparazione	RELATIVE RISK/NNT (95%IC)	Note	Qualità delle evidenze
<p>Timmermans (2003) RCT</p>	<p>7 pz sottoposti a radiofrequenza con CryoCor Cryoablation System.</p>	<p>7 pz sottoposti a radiofrequenza con catetere Biosense.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Picco massimo di dolore percepito (VAS): <math>1.2 \pm 1.6</math>.</li> </ul> <p><b>Gruppo RF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durata della procedura: <math>98.6 \pm 53.8</math> min (<math>p = 0.003</math>);</li> <li>• Durata dell' ablazione: <math>12.7 \pm 7.2</math> min (<math>p &lt; 0.0001</math>);</li> <li>• Durata della fluoroscopia: <math>28.9 \pm 14.7</math> min (<math>p = 0.86</math>);</li> <li>• Q.tà fentanyl: <math>85.0 \pm 49.8</math> mcg (<math>p = 0.73</math>);</li> <li>• Q.tà midazolam: <math>5.4 \pm 3.1</math> mcg (<math>p = 0.66</math>);</li> <li>• Dolore percepito medio (VAS): <math>3.5 \pm 2.4</math> (<math>p = 0.0001</math>);</li> <li>• Picco massimo di dolore percepito (VAS): <math>7.8 \pm 2.9</math>.</li> </ul> <p><b>Gruppo CAB:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore: 1 pz ha percepito dolore: 3/22 applicazioni (13.6%) hanno provocato dolore secondo VAS (0 – 100) = <math>2.27 \pm 6.12</math> (<math>p = 0.0047</math>). La proporzione complessiva del gruppo è stata <math>1.95 \pm 5.15\%</math> (<math>p &lt; 0.005</math>); il valore di VAS medio è pari a <math>0.32 \pm 0.86</math> (<math>p &lt; 0.0001</math>).</li> <li>• Blocco conduzione ottenuta in tutti i pz (dato a breve termine).</li> <li>• Durata della procedura: <math>4.1 \pm 1.4</math> ore (<math>p = 0.077</math>).</li> <li>• Durata della fluoroscopia = <math>60 \pm 48</math> minuti.</li> <li>• Nessuna complicanza procedurale.</li> <li>• Nessun caso di flutter a 6 mesi di follow-up.</li> </ul> <p><b>Gruppo RF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolore: tutti i hanno percepito dolore: almeno 5 applicazioni cadauno subite. La proporzione complessiva del gruppo è stata <math>75.3 \pm 24.4\%</math> (<math>p &lt; 0.005</math>); il valore di VAS medio è pari a <math>38.3 \pm 25.3</math> (<math>p &lt; 0.0001</math>).</li> <li>• Blocco conduzione ottenuta nello 86% dei pz (dato a breve termine).</li> <li>• Durata della procedura: <math>2.6 \pm 1.5</math> ore (<math>p = 0.077</math>).</li> <li>• Durata della fluoroscopia = <math>44 \pm 39</math> minuti.</li> <li>• Nessuna complicanza procedurale.</li> </ul> <p>Nessun caso di flutter a 6 mesi di follow-up.</p>	<p>p significativa se <math>&lt; 0.05</math>.</p> <p>Non sono considerati gli effetti sul lungo termine.</p> <p>Ristretto numero dei pz considerati.</p> <p>Focus sul dolore percepito.</p>	

*Allegato 3d*

**Valutazione critica studi inclusi: Freezor (Kit Cryo®) nel Wolff-Parkinson-White**

*Sigle: WPW = Wolff-Parkinson-White*

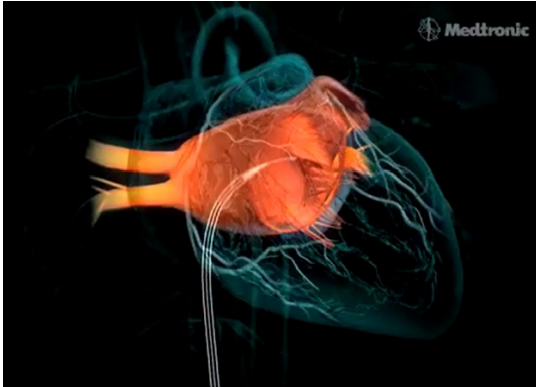
*RF = radiofrequenza*

*CAB = crioablazione*

Gli studi reperiti presentano bias metodologici e non hanno superato la valutazione critica.

#### Allegato 4

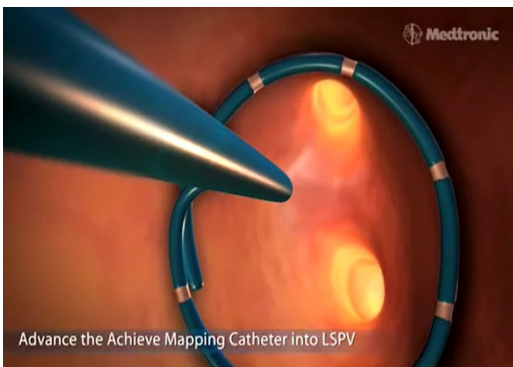
### Funzionamento del catetere per crioablazione ARCTIC FRONT® + ACHIEVE



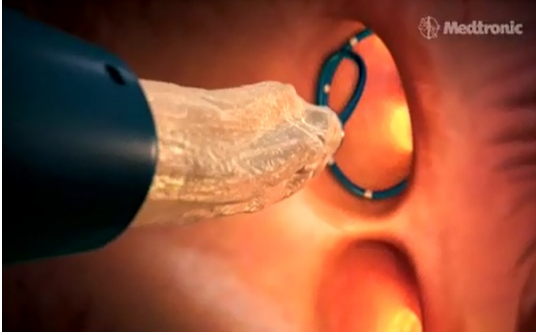
Il catetere viene introdotto dalla vena femorale: l'inserimento dei cateteri avviene con puntura transettale che permette l'accesso del dispositivo fra l'atrio sinistro e le vene polmonari.



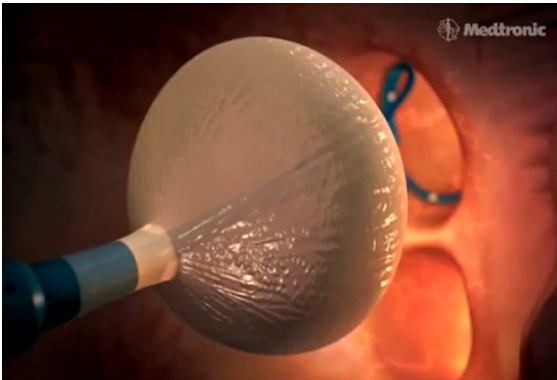
Il catetere per mappatura ACHIEVE viene estratto dalla guida FLEXCATH e posizionato nella giunzione fra atrio sinistro e vene polmonari. L'anello circolare con gli otto elettrodi equidistanti mappa la conduzione elettrica tra l'atrio sinistro e vene polmonari in entrata ed in uscita (prima e dopo la procedura).



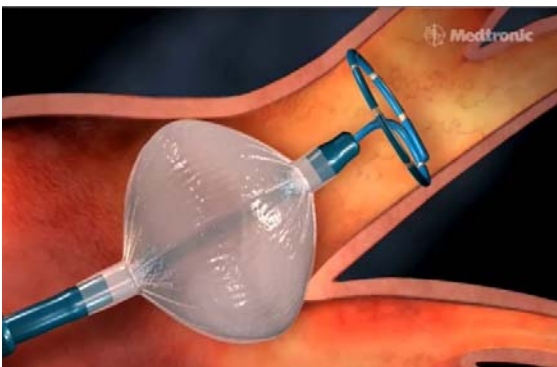
Posizionamento del catetere per mappatura ACHIEVE nella giunzione fra atrio sinistro e vene polmonari.



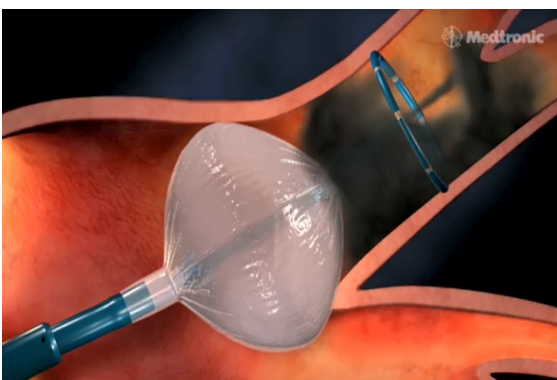
Lungo la medesima guida FLEXCATH si estrae a seguire l'ARCTIC FRONT. Si minimizza il numero di scambi.



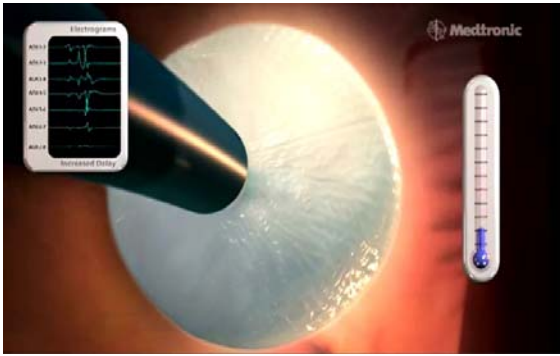
Si procede con l'espansione del pallone con insufflazione di aria.



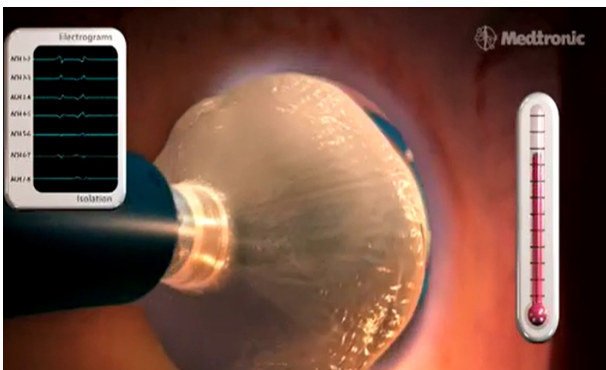
Il pallone aderisce perfettamente alle pareti delle vene polmonari.



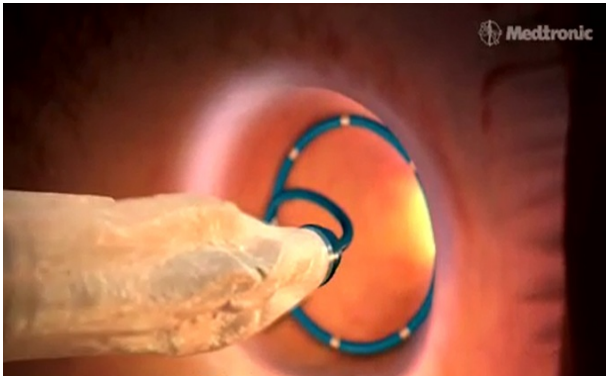
Una volta posizionato, dalla punta del catetere viene iniettata una miscela di solfato di bario per verificare l'occlusione della vena tramite fluoroscopia.



Ad occlusione avvenuta si procede con l'erogazione del protossido di azoto: la circonferenza della vena a contatto col palloncino subisce una cicatrizzazione dovuta alla bassissima temperatura (-30/-50°C).



Terminata l'erogazione di protossido di azoto, il pallone si richiude automaticamente avvertendo l'innalzamento della temperatura.



Ultimata la procedura, il pallone viene richiuso e riposizionato su un'altra vena polmonare.





