

Fibrillazione atriale: ablazione transcateretere anche negli anziani?

Antonio Sorgente, Riccardo Cappato

Centro di Elettrofisiologia e Aritmologia Clinica, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

Atrial fibrillation (AF) represents the arrhythmic epidemics of the 21st century. It is not only the most common cardiac arrhythmia encountered in daily clinical practice, but it is associated as well with high cardiac morbidity and mortality. Its incidence increases exponentially with aging, with about 10% of the population over 80 years old being affected. Pharmacological treatment of AF in the elderly deals with several issues related to differences in the mechanisms underlying this arrhythmia and pharmacokinetics, and to the anatomical and electrical remodeling associated with aging. Catheter ablation of AF might represent a good therapeutic option in this patient population, since it is conceived to cure patients from this arrhythmia and it is not associated with the common side effects of antiarrhythmic drugs. The aim of this brief review is to summarize the available evidence on the safety and efficacy of catheter ablation of AF in geriatric age, trying to balance the natural enthusiasm of cardiac electrophysiologists with some expected skepticism of geriatricians.

Key words. Atrial fibrillation; Catheter ablation; Elderly.

G Ital Cardiol 2013;14(3 Suppl 1):82S-84S

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più diffusa in ambito clinico, con una prevalenza che oscilla tra lo 0.4% e l'1% nella popolazione generale e che aumenta in modo esponenziale con l'avanzare dell'età¹. Partendo dall'età di 50 anni, la prevalenza della FA raddoppia per ogni decade di vita successiva: dallo 0.5% nella decade compresa tra 50 e 59 anni, si passa al 5-7% nella decade compresa tra 70 e 79 anni, per passare infine all'8-10% nella fascia di età >80 anni².

Alcune stime a carattere epidemiologico hanno messo in evidenza che nel 2050 tra i 12 e i 15 milioni di persone negli Stati Uniti saranno affetti da FA³. L'età mediana in corrispondenza della quale la FA viene di solito diagnosticata è quella di 75 anni⁴, quindi di per sé la FA rappresenta una problematica clinica dell'età geriatrica. Nonostante ciò, la maggior parte degli studi clinici sulla FA sono stati effettuati su popolazioni di pazienti più giovani, lasciando molti interrogativi su quale sia la strategia terapeutica migliore negli anziani. Infatti bisogna considerare che il trattamento di tale aritmia nell'anziano differisce sostanzialmente dal trattamento della FA nelle popolazioni più giovani a causa di differenze nel substrato, nella sintomatologia, nella farmacocinetica, nel carattere e nell'occorrenza di complicazioni e infine nella prognosi. I pazienti anziani infatti sono di solito più ipertesi, più scompensati e hanno una incidenza maggiore di ipertrofia ventricolare sinistra rispetto ai pazienti più giovani affetti dallo stesso tipo di aritmia. Questo li pone più a rischio di andare incontro a eventi tromboembolici, complicanza notoriamente associata alla FA e che spiega la ne-

cessità di effettuare una terapia anticoagulante nella maggior parte di questi pazienti. Inoltre, il rimodellamento anatomico correlato all'invecchiamento e la maggiore fragilità del sistema di conduzione fa sì che i farmaci antiaritmici siano generalmente meno efficaci e meno utilizzabili che nei più giovani⁵. Ragion per cui, il trattamento non farmacologico della FA ottenuto mediante l'ablazione transcateretere con radiofrequenza potrebbe rappresentare una buona opzione terapeutica nell'anziano. Questa affermazione sarebbe anche supportata da una analisi *post hoc* effettuata sullo studio AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) che ha dimostrato come i pazienti che si mantengono più a lungo in ritmo sinusale sopravvivono di più dei pazienti che rimangono in FA⁶.

L'ablazione transcateretere mediante radiofrequenza rappresenta senza dubbio allo stato attuale un'opzione terapeutica importante nei pazienti affetti da FA sintomatica refrattaria al trattamento farmacologico⁷. Diverse sono le strategie attualmente adottate allo scopo, a seconda del tipo di FA e del centro di elettrofisiologia dove l'ablazione viene eseguita, ma tutte hanno come approccio di base l'isolamento elettrico delle vene polmonari. Tuttavia, prima di espandere tale indicazione anche ai pazienti più anziani sarebbe necessario rispondere ad alcune domande fondamentali:

1. L'ablazione della FA è efficace nella popolazione anziana quanto in quella più giovane?
2. I rischi di un'ablazione della FA in un paziente anziano sono gli stessi che per un paziente giovane?
3. In caso di successo dell'ablazione, è ragionevole sospendere la terapia antiaritmica e la terapia anticoagulante anche in un paziente anziano?

Purtroppo, allo stato attuale non esistono studi clinici randomizzati in età geriatrica che confrontino l'efficacia dell'ablazione con il trattamento tradizionale (ottenuto mediante la so-

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Riccardo Cappato Centro di Elettrofisiologia e Aritmologia Clinica, IRCCS Policlinico San Donato, Via Rodolfo Morandi 30, 20097 San Donato Milanese (MI)
e-mail: riccardo.cappato@grupposandonato.it

la terapia antiaritmica o mediante il controllo della frequenza). In letteratura si contano una serie di studi non randomizzati retrospettivi, di cui solo pochi multicentrici ed un unico studio prospettico non randomizzato. Partiamo da quest'ultimo: Hsieh et al.⁸ hanno confrontato gli effetti dell'ablazione transcattere mediante radiofrequenza con quelli derivanti dal controllo della frequenza ottenuto mediante l'ablazione del nodo atrioventricolare e l'impianto di un pacemaker monocamerale con l'elettrocattero ventricolare posizionato in apice ventricolare destro in un gruppo di pazienti di età >65 anni. Ad un follow-up medio di 4 anni, l'81% dei pazienti sottoposti ad isolamento elettrico delle vene polmonari è rimasto in ritmo sinusale, con solo l'11% in trattamento continuativo con antiaritmici. Il gruppo sottoposto ad ablazione del nodo atrioventricolare ha invece evidenziato la presenza di FA persistente al termine del follow-up nel 69% dei casi contro solo l'8% dei pazienti sottoposti ad isolamento elettrico delle vene polmonari. Inoltre, i pazienti arruolati nel braccio di controllo della frequenza mediante l'ablazione del nodo atrioventricolare sono andati incontro più spesso a scompenso cardiaco (53 vs 24%, $p=0.001$) e hanno visto peggiorare significativamente sia la classe NYHA che la frazione di eiezione del ventricolo sinistro ($p=0.01$ in entrambi i casi).

Il primo studio che ha avuto come oggetto l'ablazione della FA nell'anziano è stato quello di Bhargava et al.⁹, che hanno esaminato in maniera retrospettiva i dati di follow-up derivanti dal proprio centro, suddividendo la popolazione in tre fasce di età (<50 anni, 51-60 anni e >60 anni). Nonostante una maggiore prevalenza di FA nella fascia di età >60 anni, la frequenza di recidiva dopo ablazione è stata simile nei tre gruppi e si è attestata intorno al 16%. Apparentemente (e qui si riesce a rispondere almeno parzialmente al secondo quesito di cui sopra) tutti i tre eventi embolici cerebrali registrati nel corso dello studio si sono verificati nei pazienti con età >60 anni, ma l'endpoint composito di tamponamento periprocedurale, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) e stenosi delle vene polmonari è risultato sovrapponibile in tutti e tre i gruppi. Sostanzialmente sulla stessa linea sono i risultati dello studio di Traub et al.¹⁰ da un lato e di Bunch et al.¹¹ dall'altro. In particolare, i primi hanno confrontato la sicurezza e l'outcome dell'ablazione della FA ottenuta mediante isolamento elettrico delle vene polmonari in pazienti di età <70 e >70 anni. Anche in questo caso, gli autori hanno evidenziato una sostanziale parità in termini di mantenimento del ritmo sinusale e di complicanze tra i due gruppi. Da segnalare, come confermato da Zado et al.¹² in un altro lavoro sullo stesso argomento, che i soggetti più anziani rimangono più a lungo in trattamento antiaritmico nel periodo successivo all'ablazione rispetto ai soggetti più giovani (30 vs 8%, $p=0.002$) per prevenzione delle recidive aritmiche e che lo stesso gruppo di soggetti tende ad avere un'ospedalizzazione di maggiore durata quando sottoposti ad ablazione rispetto ai soggetti appartenenti alla fascia di età più giovane.

Lo studio di Corrado et al.¹³ risulta invece significativo per due ragioni fondamentali: la prima è stata quella di confermare i dati derivanti dagli studi appena citati, evidenziando un'elevata percentuale di successo a medio termine e una bassa incidenza di complicanze dell'ablazione transcattere mediante radiofrequenza in una popolazione di pazienti affetti da FA e di età >75 anni. Da segnalare in tale studio una percentuale di successo dell'ablazione ben al di là delle aspettative, con ben l'82% dei pazienti liberi da recidive aritmiche al

termine di un follow-up di circa 20 mesi. Il secondo motivo per cui è importante citare questo lavoro è che dà una prima risposta al terzo quesito avanzato in precedenza, e cioè quello riguardante la sospensione dell'anticoagulazione nel post-ablazione. Nello studio in questione, infatti, la terapia anticoagulante orale con warfarin è stata sospesa in ben il 96% dei pazienti che non hanno avuto recidive aritmiche nel post-ablazione, senza registrare alcun incremento dell'incidenza di ictus/TIA. Sulla stessa linea si pongono gli studi di Nademanee et al.¹⁴ e di Santangeli et al.¹⁵, in cui rispettivamente l'84% e il 69% dei pazienti anziani sottoposti ad ablazione e liberi da recidive aritmiche, oltre a sospendere ogni terapia antiaritmica, hanno sospeso la terapia anticoagulante, anche in questi casi senza andare incontro ad un incremento del numero di eventi tromboembolici. Addirittura, nello studio di Nademanee et al.¹⁴ i pazienti rimasti in ritmo sinusale per tutta la durata del follow-up e pertanto andati incontro alla sospensione della terapia anticoagulante orale hanno riportato una incidenza significativamente inferiore di eventi cardioembolici rispetto ai pazienti con recidiva aritmica ed in trattamento anticoagulante orale (3 vs 23%, $p=0.004$).

Infine è doveroso citare il lavoro di Chierchia et al.¹⁶ che hanno dimostrato come i soggetti di età >70 anni possano essere sottoposti in sicurezza e con efficacia paragonabile ai soggetti più giovani ad ablazione della FA mediante l'utilizzo di crioterapia: l'isolamento elettrico delle vene polmonari può essere ottenuto allo stato odierno anche con alcuni cateteri ablatori, i cosiddetti "criopalloni" che prevedono l'impiego di crienergia anziché di radiofrequenza.

In conclusione, si può affermare, sia pur con le dovute cautele, visto che tutti i risultati esposti in questa breve rassegna provengono tutti da studi clinici non randomizzati e per lo più monocentrici, che l'ablazione transcattere mediante radiofrequenza in età geriatrica è fattibile e si associa ad una prognosi comparabile a quella dei soggetti più giovani. Una parola definitiva verrà data da studi clinici randomizzati sull'argomento, come lo studio CABANA (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation)¹⁷, che permetteranno di valutare l'impatto dell'ablazione non solo sui sintomi ma anche sulla mortalità in pazienti ad altro rischio, tra cui ovviamente anche pazienti di età >65 anni.

RIASSUNTO

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia cardiaca più frequentemente riscontrata in ambito clinico. Per certi versi rappresenterà una vera e propria epidemia aritmologica nel XXI secolo, visto l'atteso invecchiamento della popolazione generale e l'incremento esponenziale della sua incidenza con l'avanzare della età. FA ed età geriatrica vanno infatti di pari passo. Purtroppo non accade lo stesso per il trattamento farmacologico della FA, che nell'anziano presenta alcune difficoltà a causa di differenze nel substrato, nella sintomatologia, nella farmacocinetica e infine nella prognosi. Per tale ragione l'ablazione transcattere mediante radiofrequenza della FA potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica in questa fascia di età, avendo come scopo principale la cura dell'aritmia e non essendo associata agli effetti collaterali dei farmaci antiaritmici. Lo scopo di questa rassegna è quello di riassumere i risultati dell'ablazione nella popolazione anziana disponibili ad oggi in letteratura, cercando di contenere i facili entusiasmi degli elettrofisiologi con il naturale scetticismo dei geriatri.

Parole chiave. Ablazione transcattere; Anziani; Fibrillazione atriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
4. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
5. Curtis AB, Rich MW. Atrial fibrillation in the elderly: mechanisms and management. *Heart Rhythm* 2007;4:1577-9.
6. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al.; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509-13.
7. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
8. Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation versus atrioventricular junction ablation plus pacing therapy for elderly patients with medically refractory paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:457-61.
9. Bhargava M, Marrouche NF, Martin DO, et al. Impact of age on the outcome of pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using circular mapping technique and cooled-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:8-13.
10. Traub D, Daubert JP, McNitt S, Zareba W, Hall B. Catheter ablation of atrial fibrillation in the elderly: where do we stand? *Cardiol J* 2009;16:113-20.
11. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:146-52.
12. Zado E, Callans DJ, Riley M, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:621-6.
13. Corrado A, Patel D, Riedlbauchova L, et al. Efficacy, safety, and outcome of atrial fibrillation ablation in septuagenarians. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:807-11.
14. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM, et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843-9.
15. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:687-93.
16. Chierchia GB, Capulzini L, de Asmundis C, et al. Cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation in septuagenarians: a prospective study. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2010;10:393-9.
17. Cleland JG, Coletta AP, Buga L, Ahmed D, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting 2010: DOSE, ASPIRE, CONNECT, STICH, STOP-AF, CABANA, RACE II, EVEREST II, ACCORD, and NAVIGATOR. *Eur J Heart Fail* 2010;12:623-9.