

L'ablazione della fibrillazione atriale nel mondo reale

Pierpaolo Lupo, Riccardo Cappato

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

Key words:
Ablation;
Atrial fibrillation.

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia in adults and is associated with significant morbidity and mortality. Medical treatment often fails to control symptoms and the limited success of drug therapy has incited clinical investigators to explore alternative treatments.

Demonstration of focal pulmonary vein activity initiating AF in 1998 heralded a new era of "curative" AF ablation. Over the last years this strategy has been adopted in one form or another by the electrophysiologists worldwide and progressively applied to patients with structural heart disease as well as those with persistent and long-lasting AF.

Catheter ablation for AF does not come without risk. Complications have been described in individual center experiences and have recently been summarized in the worldwide survey of AF, with the purpose to provide a survey on the methods, safety, and efficacy of curative catheter ablation of AF over a broader spectrum of electrophysiology laboratories.

The encouraging results of AF ablation reported by highly specialized centers in selected subsets of patients are undisputed but long-term prospective randomized studies are warranted to better define the patient population that may derive the greatest benefit from ablation at the lowest risk and at an acceptable cost.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 175-205)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Riccardo Cappato

Centro di Aritmologia
Clinica ed Elettrofisiologia
IRCCS Policlinico
San Donato
Via Morandi, 30
20097 San Donato
Milanese (MI)
E-mail: riccardo.cappato@
grupposandonato.it

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia sostenuta più frequente nella pratica clinica¹ ed il notevole impatto epidemiologico e le pesanti implicazioni della FA in termini di morbilità e mortalità hanno determinato nel tempo i presupposti per la ricerca di nuovi approcci terapeutici che potessero ovviare i limiti della terapia farmacologica. Infatti la strategia di controllo del ritmo si è andata nel tempo consolidando rispetto alla strategia di controllo della frequenza nei pazienti affetti da FA. Tuttavia dall'analisi *on-treatment* del più importante trial di confronto tra le due strategie, è emerso che, sebbene il mantenimento del ritmo sinusale fosse associato ad una riduzione significativa della mortalità, tale beneficio fosse controbilanciato dai frequenti, e spesso gravi, effetti collaterali dei farmaci antiaritmici².

L'ablazione transcateretere si è progressivamente affermata quale valida risorsa terapeutica in una quota sempre più consistente di pazienti affetti da FA³⁻⁵. Storicamente la tecnica si è sviluppata partendo dalla fondamentale osservazione che l'attività elettrica ectopica a partenza dalle vene polmonari (VP) potesse agire come *trigger* di innesco per la FA e che l'eliminazione dei foci ectopici mediante radiofrequenza (RF) potesse ridurre significativamente il rischio di recidive dell'aritmia⁶. Il valore di questa iniziale osservazione è testimoniato dalla constatazione che, a distanza di più di 10 anni dalla pubblicazione di questi

lavori pionieristici, il *target* delle procedure di ablazione della FA rimangono le VP e il loro antro, e l'endpoint l'isolamento elettrico delle stesse, perlomeno nella forma parossistica dell'aritmia, come riportato da un recente documento di consenso delle principali Società Scientifiche internazionali di aritmologia⁷. La disconnessione elettrica delle VP può essere ottenuta utilizzando un approccio puramente elettrofisiologico, mediante validazione dell'isolamento con catetere mappante circolare multielettrodico (catetere Lasso) e può essere perfezionata con l'utilizzo di sistemi di mappaggio del cuore che permettono una ricostruzione anatomica dell'atrio sinistro (CARTO, EnSite eventualmente con l'ausilio di imaging tomografico o di risonanza magnetica nucleare). Tuttavia nel corso degli anni si sono andate consolidando strategie ablativo differenziali e/o complementari, soprattutto in relazione all'espansione delle indicazioni (FA persistente, FA persistente incessante, FA in cardiopatia strutturale). Tra queste ricordiamo la creazione di linee di ablazione addizionali (parete posteriore-tetto dell'atrio sinistro, setto interatriale, istmo dell'anulus mitralico-VP, atrio destro) allo scopo di modificare il substrato responsabile del mantenimento dell'aritmia (soprattutto in presenza di cardiopatia strutturale), la ricerca di *trigger* di innesco al di fuori delle VP, la caratterizzazione e l'abbattimento dei cosiddetti potenziali atriali frammentati (espressione dell'interazione tra siste-

ma nervoso simpatico e FA). Inoltre la costante spinta tecnologica ha introdotto nella pratica clinica nuovi cateteri allo scopo di ottenere un mappaggio elettrico delle VP più accurato e la possibilità di poter erogare energia simultaneamente per tutta la circonferenza della VP (Basket, Ablation Frontiers, Mesh). Parallelamente si sono evolute nuove forme di energia utilizzate per l'ablazione (crioenergia, ultrasuoni, laser) che, tuttavia, non hanno dimostrato tassi di efficacia e sicurezza comparabili alla RF. Anche il tradizionale catetere ablatore è andato incontro negli anni ad un'evoluzione tecnica (4 mm, 8 mm, irrigato) che permette oggi agli operatori un'ampia scelta nei differenti contesti clinici.

Al di là delle controversie riguardo ai meccanismi fisiopatologici di volta in volta chiamati in causa nella patogenesi della FA (*trigger* VP, *trigger* non VP, substrato, sistema nervoso simpatico) e della constatazione che differenti meccanismi possono coesistere nei diversi contesti clinici, rimangono molti punti da definire relativamente all'ablazione e alla gestione ottimale del paziente. Tra le questioni cruciali vi sono i tassi di efficacia e di sicurezza, la gestione della terapia antiaritmica e anticoagulante, il problema delle recidive precoci e il loro significato prognostico, l'adeguatezza del follow-up e la sua durata, soprattutto nei pazienti paucisintomatici. Inoltre sono da definire in maniera più sistematica il corretto inquadramento clinico dei pazienti (allo scopo di poter identificare gli scenari nei quali effettivamente l'ablazione transcateretere possa proporsi quale percorso terapeutico valido e relativamente sicuro), e quindi, in ultima analisi, le indicazioni e le controindicazioni alla terapia ablativa.

La difficoltà della comunità scientifica a poter fornire risposte definitive basate sull'evidenza deriva, oltre che dalla complessità dello scenario epidemiologico, fisiopatologico, clinico e terapeutico della FA, anche dall'assenza di studi sistematici e di trial di numerosità adeguata. Inoltre, anche se sono numerosi i lavori pubblicati, e molti di assoluto interesse, vi è il problema dell'endpoint (quale endpoint: clinico, strumentale, combinato, in terapia farmacologica o in *wash-out*?) e del follow-up (come e per quanto tempo?).

Si sono quindi moltiplicati gli sforzi per cercare di sistematizzare ed interpretare in maniera univoca l'immensa mole di dati che derivano dall'esperienza dei singoli Centri e dalla pubblicazione negli anni di tali esperienze. Una recente metanalisi⁸ ha preso in esame 108 studi pubblicati sull'ablazione della FA nel periodo 2000-2008, allo scopo di confrontare efficacia e sicurezza dell'ablazione rispetto alla terapia antiaritmica farmacologica. In particolare gli autori, basandosi su differenti livelli di evidenza, hanno cercato di rispondere a tre quesiti chiave: efficacia dell'ablazione transcateretere della FA nel breve (6-12 mesi) e nel lungo (>12 mesi) periodo, efficacia in relazione alle differenti strategie ablativistiche, complicanze a breve e medio termine. I risultati hanno evidenziato la superiore efficacia della terapia ablativa rispetto alla terapia farmacologica (minore tasso di recidive aritmiche a 12 mesi)⁹ ed il miglioramento della qualità di vita¹⁰ e della possibilità di sospensione della terapia anticoagulante orale¹¹ nei pazienti sottoposti ad ablazione. Relativamente alle tecniche ablativistiche utilizzate, un moderato livello di evidenza è risultato a favore dell'ablazione circonferenziale in atrio sinistro rispetto all'isola-

mento ostiale delle VP¹², ma è importante ricordare che la metanalisi ha preso in considerazione solo gli studi che mantenevano come endpoint procedurale l'isolamento elettrico documentato delle VP, indipendentemente dalla tecnica procedurale. Non è risultato invece un livello di evidenza sufficiente riguardo al beneficio di linee di ablazione addizionali in atrio destro e sinistro¹³, dell'ablazione *tout court* dell'istmo cavo-tricuspidale per flutter atriale¹⁴ e dell'utilizzo di differenti cateteri ablatori (8 mm vs irrigato nella metanalisi)¹⁵. Per quanto concerne le complicanze peri- e postprocedurali (stenosi delle VP, tamponamento cardiaco, eventi tromboembolici cerebrali, complicanze vascolari periferiche, fistola atrio-esofagea, morte), queste risultano avere un'incidenza complessiva inferiore al 5% (*relatively uncommon* come conclusione degli autori)¹⁶⁻²⁰.

Un tentativo di sistematizzazione riguardo ai metodi, all'efficacia e alla sicurezza delle procedure di ablazione transcateretere della FA, valutando su scala mondiale indicazioni cliniche, risultati e complicanze, tecniche utilizzate ed endpoint procedurali, è stato compiuto mediante due indagini successive che hanno permesso di confrontare i dati relativi ad un esteso campione di Centri, sparsi in tutto il mondo, che praticano ablazione primaria della FA, analizzando due differenti intervalli temporali (1995-2002, 2003-2006)^{21,22}.

Entrambe le indagini si proponevano di fotografare lo stato dell'arte relativamente all'ablazione della FA mediante l'analisi delle risposte a questionari, compilati *ad hoc* da uno Steering Committee indipendente, inviati ai laboratori di elettrofisiologia su scala mondiale. I quesiti posti riguardavano l'effettiva esperienza del Centro, la metodologia di lavoro, l'inquadramento clinico dei pazienti, la gestione della terapia anticoagulante, i tassi di efficacia, l'incidenza di complicanze.

Nella prima indagine (9370 pazienti trattati) venivano riportate le principali strategie utilizzate per l'ablazione della FA e tra queste la tecnica predominante è risultata la disconnessione elettrica delle VP con l'ausilio del catetere mappante Lasso, utilizzando come fonte di energia la RF. Relativamente all'outcome clinico (follow-up medio di 12 mesi), le percentuali di successo totali sono state del 76% (52% in assenza di farmaci antiaritmici); inoltre l'indagine ha messo in luce una correlazione diretta tra l'esperienza del laboratorio (numero di procedure) e i tassi di efficacia. Un altro dato interessante emerso dallo studio è la progressiva riduzione del tasso di efficacia con il passare del tempo, raggiungendo il suo apice per un follow-up medio di 10-12 mesi per poi diminuire al prolungarsi del periodo di monitoraggio. Per quanto riguarda le complicanze maggiori, esse si sono verificate nel 5.9% dei pazienti e tra le più frequenti l'indagine riporta tamponamento cardiaco, attacco ischemico transitorio, stenosi delle VP, oltre al decesso periprocedurale nello 0.05% dei pazienti trattati (tromboembolia cerebrale massiva).

Le implicazioni cliniche dei dati forniti dall'indagine sono principalmente due e riflettono sia il rilievo dell'effetto adiuvante dei farmaci antiaritmici nel mantenimento del ritmo sinusale dopo l'ablazione, sia la considerazione che recidive di FA possono colpire i pazienti anche dopo un lungo intervallo temporale dalla procedura. Quindi l'effetto parziale dell'ablazione (successo solo con farmaci antiaritmici) e le recidive a distanza in una quota varia-

bile di pazienti portano alla questione fondamentale sull'adeguatezza delle differenti strategie ablativo (disegno inadeguato o incapacità di ottenere l'endpoint desiderato?) e nel contempo alla considerazione che un approccio ablativo *multi-step* può essere razionalmente proposto ai pazienti.

La seconda indagine (16 309 pazienti) ha permesso di valutare l'impatto di nuove acquisizioni in termini di meccanismi fisiopatologici della FA, dell'espansione delle indicazioni, dell'accresciuta esperienza degli operatori e dello sviluppo tecnologico dei materiali. Le percentuali di successo (80%) e il tasso di complicanze (4.5%) non si sono discostati significativamente nelle due indagini, secondo una sottoanalisi che ha preso in considerazione gli stessi Centri. Altri dati significativi emergono dalla seconda indagine: le percentuali di successo in relazione alla presentazione clinica (84% FA parossistica, 75% FA persistente, 71% FA incessante), al tipo di catetere ablatore (80% 4 mm, 77% irrigato), alla differente strategia utilizzata (Lasso 85%, CARTO 80%), la significativa riduzione delle complicanze legate alla stenosi delle VP e il parallelo aumento di incidenza di flutter atriale atipico iatrogeno, la comparata, tra le complicanze gravi, di una nuova entità nosologica, la fistola atrio-esofagea. Emerge inoltre come dato generale l'incontrovertibile ascesa dell'ablazione quale risorsa terapeutica sempre più spesso proposta ai pazienti affetti da FA e la sempre più frequente inclusione di pazienti affetti da forme avanzate di FA. Sotto il profilo metodologico due tecniche di mappaggio/ablazione (Lasso, CARTO) e la RF quale fonte di energia risultano le più largamente utilizzate, e, dato importante, l'isolamento elettrico delle VP rimane l'endpoint procedurale nella maggioranza dei Centri, anche se tale endpoint non appare completamente adeguato per forme clinicamente avanzate di FA e in presenza di cardiopatia strutturale significativa.

In conclusione, a fronte di un impressionante incremento delle procedure di ablazione transcateretere per la cura della FA, di un crescente entusiasmo della classe medica e dei pazienti, non sempre giustificato, di un'espansione delle indicazioni, non sempre auspicabile, e dei Centri, ancorché privi della necessaria esperienza, appare fondamentale la rigorosa aderenza ai principi della medicina basata sulle evidenze e quindi su trial clinici di largo respiro che dovranno costituire il fondamento per una buona pratica clinica.

Riassunto

La fibrillazione atriale (FA) rappresenta l'aritmia sostenuta più comune, associata a tassi di morbilità e mortalità significativi. I limiti della terapia farmacologica nella prevenzione delle recidive aritmiche hanno moltiplicato gli sforzi per la ricerca di terapie alternative.

La dimostrazione del ruolo dell'attività elettrica focale a partenza dalle vene polmonari quale *trigger* di innesco della FA ha fornito l'impulso per lo sviluppo dell'ablazione transcateretere quale strategia per la cura dell'aritmia, determinandone la rapida crescita e l'estensione delle indicazioni (FA parossistica, persistente, di lunga durata).

L'ablazione della FA non è tuttavia esente da rischi e complicanze di vario tipo e gravità sono state descritte in tutti i report. Un tentativo di sistematizzazione riguardo ai metodi, all'efficacia

e alla sicurezza delle procedure di ablazione transcateretere della FA, valutando su scala mondiale indicazioni cliniche, risultati e complicanze, tecniche utilizzate ed endpoint procedurali, è stato compiuto mediante due indagini successive che hanno permesso di confrontare i dati relativi ad un esteso campione di Centri, sparsi in tutto il mondo, che praticano ablazione primaria della FA.

I risultati incoraggianti ottenuti in Centri selezionati devono essere confermati da trial clinici randomizzati con precisi endpoint e follow-up adeguati, secondo i criteri della medicina basata sulle evidenze.

Parole chiave: Ablazione; Fibrillazione atriale.

Bibliografia

1. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146.
2. 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.
3. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-6.
4. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, et al. Complete isolation of the left atria surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 2090-6.
5. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: critical structures for termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1125-37.
6. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
7. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: 816-61.
8. Terasawa T, Balk EM, Chung M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 191-202.
9. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340-7.
10. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-40.
11. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498-505.
12. Arentz T, Weber R, Burkle G, et al. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3057-63.
13. Hocini M, Jais P, Sanders P, et al. Techniques, evaluation, and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circulation* 2005; 112: 3688-96.
14. Wazni O, Marrouche NF, Martin DO, et al. Randomized study comparing combined pulmonary vein-left atrial junction dis-

- connection and cavotricuspid isthmus ablation versus pulmonary vein-left atrial junction disconnection alone in patients presenting with typical atrial flutter and atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 2479-83.
15. Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, et al. Comparison of cool tip versus 8-mm tip catheter in achieving electrical isolation of pulmonary veins for long-term control of atrial fibrillation: a prospective randomized pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1074-9.
 16. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled non-randomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 185-97.
 17. Della Bella P, Riva S, Fassini G, et al. Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: role of the acute procedure outcome and of the clinical presentation. *Europace* 2005; 7: 95-103.
 18. Hsu LF, Jais P, Hocini M, et al. Incidence and prevention of cardiac tamponade complicating ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (Suppl 1): S106-S109.
 19. Cappato R, Negroni S, Pecora D, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 1599-604.
 20. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 627-31.
 21. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-5.
 22. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32-8.