

LE 5 COSE CHE TUTTI I CARDIOLOGI DEVONO SAPERE SU:

“QUANDO PROPORRE UNA ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE E COSA DEVE SAPERE IL PAZIENTE”

A cura di Gianluca Zingarini

- 1. L'ablazione transcattere della Fibrillazione Atriale è indicata nei pazienti sintomatici con Fibrillazione Atriale parossistica o persistente dopo il fallimento di un antiaritmico (classe I o III) o come “first line therapy” nei pazienti sintomatici con Fibrillazione Atriale parossistica.**
- 2. L'ablazione transcattere della Fibrillazione Atriale è più efficace della terapia farmacologica con farmaci antiaritmici nel controllo del ritmo.**
- 3. L'ablazione della Fibrillazione Atriale ha come obiettivo principale l'isolamento elettrico delle vene polmonari che può essere ottenuto con metodiche ablative “point-by-point” o “one shot” utilizzando principalmente due forme di energia, la radiofrequenza o la crioenergia.**
- 4. L'anticoagulazione pre-procedurale segue le stesse regole della cardioversione elettrica ovvero deve essere iniziata 3 settimane prima dell'ablazione o in alternativa deve essere eseguito un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di trombi in auricola sinistra; l'anticoagulazione post-procedurale deve essere effettuata per almeno 2 mesi e successivamente a lungo termine deve essere guidata dal rischio tromboembolico individuale indipendentemente dal risultato dell'ablazione.**
- 5. L'ablazione transcattere della Fibrillazione Atriale è una delle procedure elettrofisiologiche invasive più complesse e pertanto il rischio di complicanze è superiore rispetto a quello associato all'ablazione di altre aritmie.**

Introduzione

L'ablazione transcattere è ancora una procedura poco utilizzata nella terapia dei pazienti con Fibrillazione Atriale. Infatti solo il 5% dei pazienti con Fibrillazione Atriale parossistica e il 4% dei pazienti con Fibrillazione Atriale persistente è sottoposto ad ablazione transcattere. Tuttavia negli ultimi anni il numero di procedure è aumentato del 50% pur esistendo considerevoli disparità geografiche e temporali per l'accesso a tale opzione terapeutica. Considerata l'ampia e rapida diffusione dell'ablazione e la dimostrata superiorità rispetto ai farmaci antiaritmici nel controllo del ritmo e riduzione dei sintomi è necessario che vi sia una adeguata consapevolezza degli aspetti principali di tale procedura da parte della comunità cardiologica e da parte dei pazienti per renderne omogenea la fruizione nel rispetto delle indicazioni cliniche.

1. L'ablazione transcateretere della Fibrillazione Atriale è indicata nei pazienti sintomatici con Fibrillazione Atriale parossistica o persistente dopo il fallimento di un antiaritmico (classe I o III) o come "first line therapy" nei pazienti sintomatici con Fibrillazione Atriale parossistica.

L'ablazione transcateretere della Fibrillazione Atriale ha dimostrato di essere efficace nel mantenere il ritmo sinusale e ridurre le recidive dell'aritmia determinando un notevole miglioramento dei sintomi e della qualità della vita; tuttavia non è ancora stato dimostrato un impatto positivo in termini di riduzione di mortalità, di incidenza di stroke e di morbidità in generale.

La selezione del paziente da indirizzare all'ablazione è un punto fondamentale per ottenere il massimo beneficio da questa procedura che presenta comunque un tasso non trascurabile di complicanze. Oltre ai sintomi riferiti dal paziente sarà necessario valutare il tipo di Fibrillazione Atriale (Parossistica, Persistente, "Long Standing Persistent", Permanente), la presenza di cardiopatia, i farmaci assunti dal paziente (soprattutto gli antiaritmici) e non ultimo la preferenza del paziente verso un approccio di tipo interventistico o farmacologico.

I risultati migliori e più consolidati si ottengono nei pazienti con Fibrillazione Atriale parossistica, relativamente giovani (< 60 anni), senza cardiopatia strutturale e con normali dimensioni dell'atrio sinistro. Nel gruppo di pazienti con Fibrillazione Atriale parossistica l'ablazione è indicata anche come terapia di prima linea senza quindi avere effettuato un tentativo con un antiaritmico considerando che un approccio terapeutico di controllo del ritmo precoce, soprattutto nel paziente giovane, offre i risultati migliori nel ridurre le recidive a lungo termine e dovrebbe pertanto essere fatto con la metodica più efficace ovvero l'ablazione.

L'efficacia dell'ablazione sembra essere inferiore nelle forme persistenti soprattutto quando la fibrillazione è presente da più di 1 anno. Infatti nella progressione dalla forma parossistica alla forma persistente avviene un rimodellamento elettrico e strutturale a livello atriale che modifica il substrato aritmico rendendolo più resistente alla ablazione. Tra i pazienti con Fibrillazione Atriale persistente l'outcome peggiore si registra nei pazienti più anziani, ipertesi, con atrio sinistro notevolmente dilatato e con evidenza di fibrosi alla RMN, con obesità e OSAS.

Infine l'ablazione può essere considerata anche nei pazienti con insufficienza cardiaca aggravata o causata dalla Fibrillazione Atriale stessa anche se le recidive in questo gruppo di pazienti sono più numerose. Pertanto la procedura invasiva dovrebbe essere considerata dopo il ripristino del ritmo sinusale con la cardioversione elettrica, nel caso di forme persistenti, e dopo avere effettuato un tentativo di controllo del ritmo con farmaci antiaritmici.

L'ablazione della Fibrillazione Atriale, allo stato attuale delle conoscenze, non deve essere proposta come alternativa alla terapia anticoagulante o con l'intento di sospenderla dopo avere eseguito la procedura se continua a sussistere l'indicazione

e non deve essere effettuata in chi ha controindicazioni assolute alla terapia anticoagulante.

2. L'ablazione transcateretere della Fibrillazione Atriale parossistica e persistente è più efficace della terapia farmacologica con farmaci antiaritmici nel controllo del ritmo.

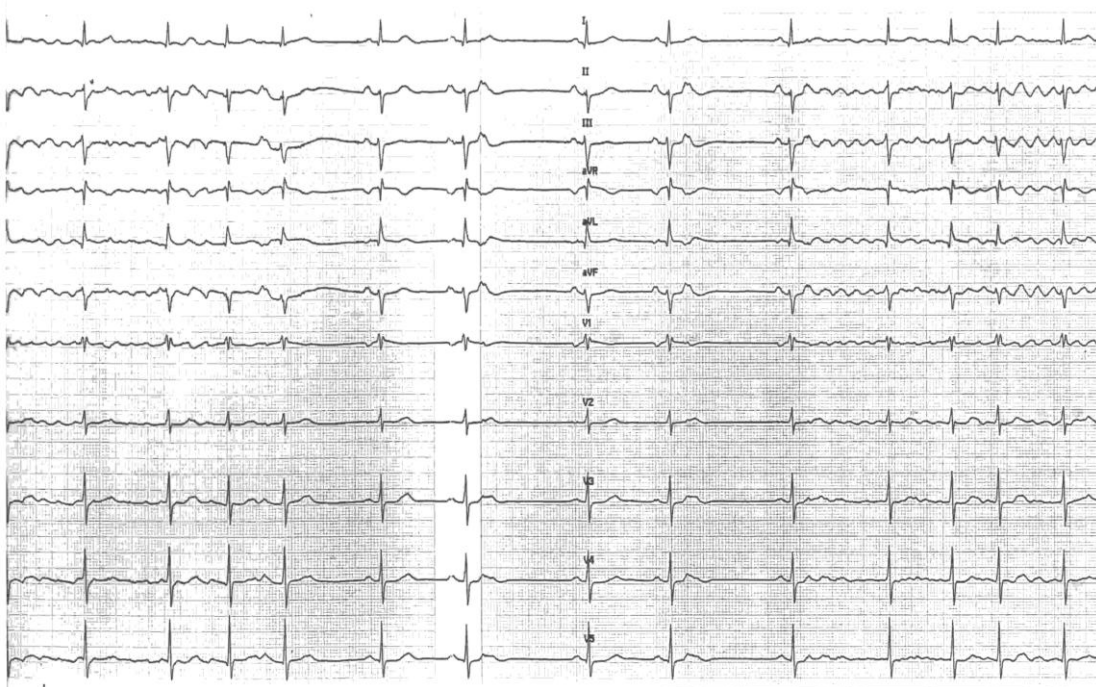
Il miglioramento dei sintomi è l'obiettivo primario nella terapia della Fibrillazione Atriale insieme alla prevenzione del tromboembolismo che si attua mediante l'utilizzo di farmaci anticoagulanti. Infatti la qualità della vita dei pazienti con Fibrillazione Atriale e frequenti recidive è paragonabile a quella dei pazienti con cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco ed è pertanto notevolmente inferiore rispetto a quella della popolazione sana. La terapia volta al controllo del ritmo utilizzando i farmaci antiaritmici è stata paragonata, in numerosi studi, alla terapia volta al solo controllo della frequenza cardiaca. Tale strategia di "rate control" non si è mai dimostrata inferiore probabilmente non perché il controllo del ritmo non rappresenti un target terapeutico importante ma perché i farmaci antiaritmici non hanno una efficacia significativa e perché sono gravati da un numero elevato di complicanze. Pertanto l'ablazione transcateretere si pone come una valida e più efficace metodica per il controllo del ritmo in base ai dati emersi dai numerosi Trial randomizzati e dalle Metanalisi che l'hanno confrontata con gli antiaritmici. L'efficacia dell'ablazione ad 1 anno nei Trial Randomizzati varia fra il 66% e l'89% mentre quella dei farmaci antiaritmici fra il 9%-58%. Tale superiorità viene confermata anche nella Metanalisi di tali Trial che riporta una efficacia del 77,8% per l'ablazione e del 22,3% per gli antiaritmici. Una metanalisi che ha considerato anche studi non randomizzati ha mostrato una efficacia per l'ablazione del 57% e del 77% rispettivamente dopo una procedura e dopo multiple procedure che saliva ulteriormente se era in combinazione con farmaci per il controllo del ritmo contro il 52% degli antiaritmici da soli. Inoltre le complicanze maggiori nell'ablazione erano intorno al 5% contro il 30% di complicanze, tuttavia più lievi, per gli antiaritmici. Tali dati si applicano principalmente a pazienti con Fibrillazione Atriale parossistica dopo il fallimento di almeno un farmaco antiaritmico. Recentemente due studi (MANTRA PAF e RAAFT 2) hanno valutato il ruolo dell'ablazione come terapia di prima linea nella forma parossistica. I risultati del RAAFT 2 hanno mostrato una riduzione significativa di tachiaritmie atriali a 2 anni nel braccio ablazione e il MANTRA PAF, sebbene non abbia centrato l'endpoint primario, ha mostrato una riduzione del burden di fibrillazione a 24 mesi e un migliore controllo dei sintomi nei pazienti trattati con approccio invasivo. Un Trial Randomizzato (SARA Study) ha mostrato una migliore efficacia dell'ablazione anche nella Fibrillazione Atriale persistente (esclusa la forma Long Standing) dopo il fallimento di almeno un antiaritmico rispetto alla terapia farmacologica. Le recidive di Fibrillazione Atriale nei primi 3 mesi dopo la procedura non indicano un insuccesso terapeutico. Infatti nel 60% dei casi queste non si ripresentano a distanza dal momento che spesso la causa è di

natura infiammatoria o di natura autonoma e non implica una mancata deconnessione delle vene polmonari. L'utilizzo di farmaci antiaritmici nei primi tre mesi riduce le recidive ma non modifica l'outcome a lungo termine; tuttavia raramente è necessaria una nuova procedura di ablazione precocemente ma è preferibile effettuare un tentativo di cardioversione elettrica per ristabilire il ritmo sinusale ed eventualmente utilizzare farmaci antiaritmici per mantenerlo fino al termine del "blanking period". Dopo i primi tre mesi circa il 20-40% dei pazienti va incontro a una nuova procedura di ablazione che incrementa l'efficacia del 10-15% rispetto ad un singolo tentativo. Generalmente il motivo principale del fallimento è la riconnessione delle vene polmonari o più raramente altri meccanismi non correlati alle vene polmonari. Dati recenti apparsi in letteratura indicano che le recidive possono verificarsi anche molto tardivamente, 1 o 2 anni dopo la procedura, portando un 10 - 20% dei pazienti ad effettuare nuovamente la procedura di ablazione. Anche nelle recidive molto tardive il meccanismo fisiopatologico di base sembra essere legato alle vene polmonari nella maggior parte dei casi.

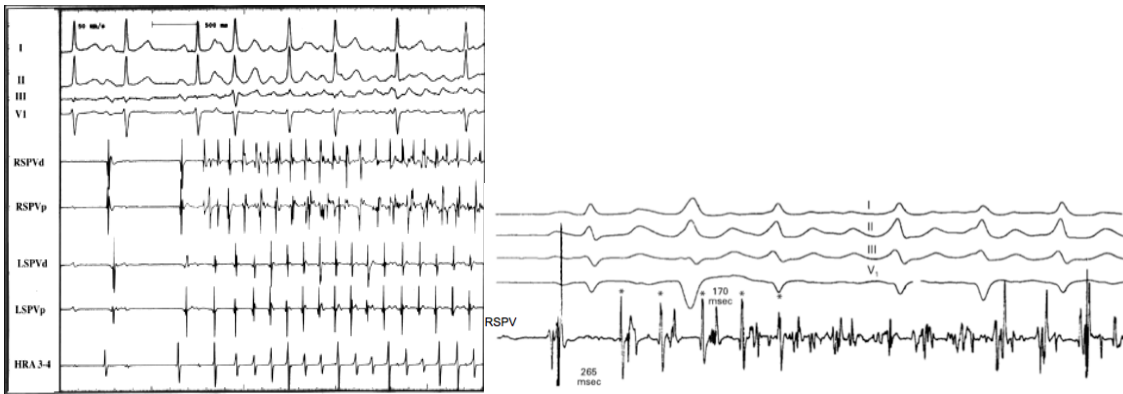
3. L'ablazione della Fibrillazione Atriale ha come obiettivo principale l'isolamento elettrico delle vene polmonari che può essere ottenuto con metodiche ablativo "point-by-point" o "one shot" utilizzando principalmente due forme di energia, la radiofrequenza o la crioenergia.

La fisiopatologia della Fibrillazione Atriale si basa su due elementi essenziali che sono il trigger e il substrato. Il trigger è l'elemento che dà inizio all'aritmia ma nella gran parte dei casi non è ciò che la sostiene e perciò ha un ruolo predominante nelle forme parossistiche. Il substrato è invece essenziale al fine di sostenere la Fibrillazione Atriale una volta che questa è iniziata e diviene predominante nelle forme persistenti e permanenti. Il trigger è localizzato nella maggior parte dei casi a livello delle vene polmonari ed è costituito da fibre di miociti atriali circondate da tessuto fibroso che si estendono all'interno delle vene e che mostrano attività di firing rapido. In alcuni casi i trigger possono non essere a livello delle vene polmonari e trovarsi a livello del seno coronarico, vene cave e legamento di Marshall oppure possono essere costituiti da altre aritmie sopraventricolari. Il substrato è l'insieme delle caratteristiche elettriche e anatomiche dell'atrio che consente il perpetuarsi della fibrillazione anche una volta che il trigger è cessato. Il Target che viene ricercato comunemente nell'ablazione è l'isolamento elettrico delle vene polmonari dimostrando un blocco bidirezionale. Infatti le vene polmonari costituiscono il trigger più frequente e spesso anche il substrato dal momento che oltre a costituire la sede del firing possono ospitare circuiti di rientro o di esaltato e persistente automatismo. Il mappaggio dei potenziali all'interno delle vene polmonari viene usualmente effettuato con un catetere circolare multielettrodo o con un catetere Basket il quale consente un mappaggio anche longitudinale della vena polmonare. L'anatomia dell'atrio sinistro viene ricostruita grazie a sistemi di

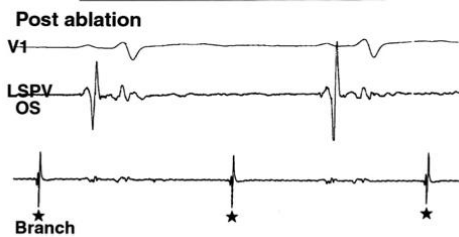
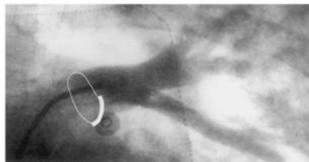
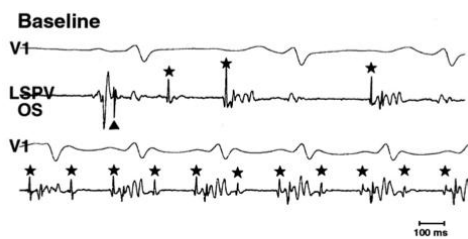
mappaggio tridimensionali che forniscono la mappa elettroanatomica dell'atrio. Per migliorare l'accuratezza della ricostruzione dell'atrio possono essere integrate nel sistema di mappaggio le immagini TC o MRI ottenute in precedenza al fine di migliorare la localizzazione del catetere ablatore e quindi l'outcome della procedura. Nuove informazioni integrate possono essere ottenute grazie ai sensori di contatto localizzati sul catetere ablatore che consentono di migliorare l'efficacia delle lesioni minimizzando il rischio di perforazione. Nelle forme persistenti, soprattutto quelle di lunga durata e in caso di redo della procedura ablativa, oltre all'isolamento delle vene polmonari possono essere aggiunte lesioni lineari a livello del tetto dell'atrio, della parete posteriore, dell'istmo mitralico o possono essere eliminati i potenziali atriali frammentati. È controversa l'utilità di aggiungere queste lesioni a livello atriale dal momento che aumentano il rischio di complicanze e soprattutto il rischio di sviluppare forme di flutter atriale atipico o tachicardia atriale. Le lesioni durante la procedura di ablazione possono essere effettuate point-by-point con l'erogazione prevalentemente di radiofrequenza e con l'assistenza di sistemi di mappaggio per localizzare la regione antrale delle vene o con metodiche one shot. Le più utilizzate sono costituite dall'utilizzo di un catetere multielettrodo con radiofrequenza bifasica o da un pallone che posizionato in maniera occludente a livello della vena eroga crioenergia. Meno comune è l'utilizzo di sistemi laser per l'isolamento one-shot delle vene polmonari. Indipendentemente dalla metodica e dalla fonte di energia utilizzata l'obiettivo principale è quello di isolare le vene polmonari dimostrando un blocco bidirezionale considerando che le recidive nella maggior parte dei casi sono dovute ad una riconnessione delle stesse soprattutto nelle forme parossistiche.



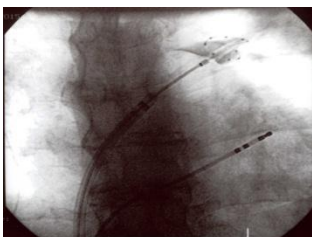
Esempio di extrasistolia atriale che funge da trigger per innesco di Fibrillazione Atriale.



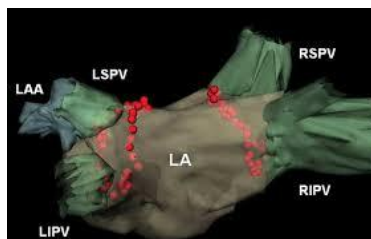
Registrazione endocavitaria di attività trigger che origina dalla vena polmonare superiore di destra (RSPV).



Esempio di deconnessione elettrica della vena polmonare superiore di sinistra: prima dell'ablazione attività trigger che innesca Fibrillazione Atriale; dopo l'ablazione attività trigger all'interno della vena che non viene condotta all'atrio (dissociazione veno-atriale).



Crioablazione con pallone della VPSS



Isolamento vene polmonari con sistema di mappaggio

4. L'anticoagulazione pre-procedurale segue le stesse regole della cardioversione elettrica ovvero deve essere iniziata 3 settimane prima dell'ablazione o in alternativa deve essere eseguito un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di trombi in auricola sinistra; l'anticoagulazione post-procedurale deve essere effettuata per almeno 2 mesi e successivamente a lungo termine deve essere guidata dal rischio tromboembolico individuale indipendentemente dal risultato dell'ablazione.

L'ablazione transcatetere della Fibrillazione Atriale comporta un rischio tromboembolico non trascurabile in quanto vi è il rischio di trombosi a livello dei catetere utilizzati per la procedura, a livello delle lesioni che si effettuano sull'endocardio e inoltre vi è il rischio concreto di mobilizzare trombi già formati in auricola.

Coloro che si trovano in Fibrillazione Atriale ma anche coloro che sono in ritmo sinusale dovrebbero, come per la cardioversione elettrica, effettuare almeno 3 settimane di terapia anticoagulante prima della procedura o in alternativa eseguire un ecocardiogramma transesofageo per escludere la presenza di trombi in auricola. Coloro che sono in ritmo sinusale e presentano un rischio tromboembolico molto basso (Maschi con CHA₂DS₂VASc 0 o Femmine con CHA₂DS₂VASc 1) potrebbero probabilmente iniziare l'anticoagulante direttamente dopo la procedura anche se in molti casi è preferibile eseguire un ecocardiogramma transesofageo prima dell'ablazione.

Per coloro che assumono VKA è necessario un INR fra 2-3 e un TTR > 70% mentre per coloro che assumono NOAC è necessario verificare una adeguata compliance terapeutica.

A ridosso della procedura le evidenze scientifiche supportano un uso ininterrotto dei VKA con INR 2-3 evitando il bridging con l'enoaparina dal momento che non è emersa una differenza in termini di complicanze emorragiche. Per i NOAC è ancora preferibile la sospensione 24 ore prima per il Rivaroxaban e 24 ore prima o più per il Dabigatran in base alla funzione renale.

Durante la procedura indipendentemente dalla sospensione o meno dell'anticoagulante viene mantenuta la anticoagulazione con boli refratti di Eparina non frazionata o con bolo e successiva infusione continua al fine di mantenere un ACT > 300 s. Dopo 4-6 ore dalla procedura ad emostasi avvenuta e dopo l'esclusione di versamento pericardico può essere iniziato nuovamente l'anticoagulante orale o può essere somministrata enoxaparina se viene effettuata una strategia di bridging o per livelli subterapeutici di INR.

Dopo la procedura l'anticoagulazione dovrebbe essere mantenuta per almeno due mesi periodo nel quale il rischio embolico associato alla procedura è più elevato.

La terapia anticoagulante a lungo termine deve essere decisa in base alla stratificazione del rischio tromboembolico del paziente e non sulla percezione di efficacia dell'ablazione. Non vi sono ad oggi dati sufficienti per affermare con

certezza che l'ablazione possa ridurre il rischio di eventi tromboembolici cerebrali e sistemici e pertanto la terapia anticoagulante orale deve essere proseguita ove indicato indipendentemente dal risultato dell'ablazione.

5. L'ablazione transcatetere della Fibrillazione Atriale è una delle procedure elettrofisiologiche invasive più complesse e pertanto il rischio di complicanze è superiore rispetto a quello associato all'ablazione di altre aritmie.

Il rischio di complicanze maggiori legate alla procedura di ablazione è di circa il 5% e la maggior parte delle complicanze sono di natura vascolare. Il rischio di re-ospedalizzazione a 30 giorni è di circa il 9% ed è dovuto sia a recidive dell'aritmia sia alle complicanze periprocedurali. L'età avanzata e l'esperienza del centro dove si esegue l'ablazione sono i predittori principali di complicanze. Il tamponamento cardiaco rappresenta una complicanza che si verifica nell'1,2% dei casi e può essere dovuto alla perforazione durante la manipolazione dei cateteri, durante la puntura transettale oppure al sovrariscaldamento. Questo è facilitato dall'utilizzo intraprocedurale di anticoagulanti. Generalmente è sufficiente il drenaggio percutaneo e raramente è necessario quello chirurgico. La stenosi delle vene polmonari è riportata in circa l'1,3% dei casi e raramente è sintomatica; l'erogazione di radiofrequenza a livello antrale riduce il rischio di stenosi. Il danno esofageo è una complicanza temibile e la formazione di una fistola atrio-esofagea si verifica raramente (0,1%), si manifesta con febbre, stroke embolici ricorrenti, sintomi settici ed è quasi sempre fatale. Per tale motivo viene posta particolare attenzione durante l'applicazione di radiofrequenza lungo la parete posteriore dell'atrio riducendo i tempi e la potenza erogata. Danni al nervo vago che forma un plesso lungo la parete esofagea anteriore o al nervo frenico destro con risultante paresi diaframmatica sono complicanze più rare ma fortemente invalidanti. Il pacing dalla vena cava superiore per monitorare la funzione del nervo frenico destro durante l'ablazione a livello della vena polmonare superiore destra è la strategia più usata per identificare precocemente un danno al nervo ed eventualmente cessare l'erogazione prima che questo divenga irreversibile. Lo stroke è una complicanza variabile (0-7%) a seconda delle casistiche e può derivare da trombosi all'interno dei cateteri, da trombi che si formano nei siti di ablazione o già presenti all'interno dell'auricola. I microemboli asintomatici riscontrati ad esami di neuroimaging sono riportati nel 17% dei casi e il legame con il deterioramento cognitivo non è stato accertato mentre sono stati messi in relazione all'utilizzo di cateteri circonfenziali multielettrodo non irrigati. Le complicanze vascolari sono le più frequenti e si localizzano nei siti accesso (fistole, ematomi, pseudoaneurismi). La pericardite può verificarsi come conseguenza delle lesioni transmurali dovute all'ablazione e spesso è asintomatica ma in alcuni casi può portare a versamento pericardico e tamponamento cardiaco; per questo il monitoraggio ecocardiografico è essenziale nel post-procedura. Complicanze rare sono emboli gassosi, lesioni coronariche, danni all'apparato

valvolare mitralico mentre non deve essere trascurata l'esposizione a radiazioni ionizzanti. La morte è una complicanza infrequente riportata nello 0,1% dei casi.

Bibliografia essenziale

- Holmqvist F. et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in U.S. Community Practice Results From Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001901.
- Linee Guida AIAC Fibrillazione Atriale 2013.
- 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. *Heart Rhythm* 2012; 9(4):635-696.
- 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012;33:2719–2747.
- ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010;3:2369–2429.
- Olshansky B. et al. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201–8.
- Calkins H. et al. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation Two Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2009;2:349-361.
- Nahi G. M. A Systematic Review of Randomized Trials Comparing Radiofrequency Ablation with Antiarrhythmic Medications in Patients with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:130-144.
- Nieleisen J. C. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *NEJM* 2012;367:1587-1595.
- Morillo C. Radiofrequency Ablation vs Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (RAAFT-2) A Randomized Trial. *JAMA* 2014;311(7):692-700.
- Wilber D. J. et al. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2010;303(4):333-340.
- Mont L. et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European Heart Journal* 2014;35:501–507.
- Jais P. et al. Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation The A4 Study. *Circulation.* 2008;118:2498-2505.
- Gaita F. et al. Incidence of cerebral thromboembolic events during long-term follow-up in patients treated with transcatheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:980–986.
- Piccini J. P. et al. Outcomes of Medicare Beneficiaries Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2012;126:2200-2207.
- Cappato R. et al. Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:32-38.
- Winkle R. et al. Discontinuing anticoagulation following successful atrial fibrillation ablation in patients with prior strokes. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;38:147–153.
- Saad E. B. Very Low Risk of Thromboembolic Events in Patients Undergoing Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation With a CHADS2 Score <3 A Long-Term Outcome Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:615-621.