

IN QUALI CASI LA FIBRILLAZIONE ATRIALE STABILE E REFRATTARIA SUGGERISCE ABLAZIONE ELETTRICA?

C. Pappone, V. Santinelli

**Dipartimento di Cardiologia, Reparto di Aritmologia,
Università Vita-Salute, Ospedale San Raffaele, Milano.**

Il razionale della strategia ablativa per il trattamento della fibrillazione atriale (FA) non dovrebbe basarsi solo sul ripristino e mantenimento del ritmo sinusale, ma anche su altri importanti obiettivi. Nei pazienti con FA è necessario infatti migliorare non solo i sintomi e la qualità di vita ma anche incidere sulla morbilità e soprattutto sulla mortalità che si associano a tale aritmia. Questo rappresenta un obiettivo ambizioso ma molto difficile da raggiungere perché richiede uno studio a lungo termine, su vasta scala, multicentrico e randomizzato atto a dimostrare inequivocabilmente il più importante potenziale effetto benefico dell'ablazione transcateretere rispetto alla terapia farmacologica tradizionale. Come tutti sanno, la terapia antiaritmica è spesso inefficace e purtroppo talvolta persino dannosa, specialmente in pazienti con malattie cardiovascolari associate tra cui lo scompenso cardiaco. In un editoriale pubblicato nel 1997 sul *New England Journal of Medicine*, Braunwald¹ definiva la FA e lo scompenso cardiaco come le due epidemie del nuovo millennio in ambito cardiovascolare. Entrambe queste condizioni sono molto diffuse, comportano un'eccessiva morbilità e mortalità, con un elevatissimo costo per la società. Queste osservazioni sono state ampiamente confermate da un nostro recente studio prospettico sui fattori di rischio e sulla progressione della FA secondo la recente classificazione dell'ACC/AHA/ESC in pazienti con un primo episodio di FA parossistica². In questo studio della durata di 4 anni, l'analisi multivariata ha dimostrato che l'età è il comune predittore di rischio per tutte le forme di FA e che lo scompenso cardiaco è l'unico predittore di progressione verso la forma permanente e tale progressione avviene rapidamente entro tre anni dal primo episodio nonostante terapia con amiodarone. Da tali dati si evince che la strategia ablativa deve avere un suo appropriato timing. Essa dovrebbe essere effettuata quanto prima almeno nei pazienti a più alto rischio di progressione verso la forma cronica e non quando l'aritmia è già progredita inevitabilmente, stabilizzandosi. La fibrosi che gradualmente si accu-

mula negli interstizi durante la progressione dello scompenso cardiaco, punto di arrivo di tutte le patologie cardiache, contemporaneamente facilita la progressione della FA verso la sua forma cronica, rendendo a questo punto l'ablazione transcateretere meno efficace che nella forma parossistica e persistente.

Terapia farmacologica

Numerosi pazienti con FA anche con un buon controllo della frequenza cardiaca, rimangono sintomatici ed i sintomi migliorano solo quando viene ripristinato il ritmo sinusale. Il mantenimento del ritmo sinusale può essere ottenuto mediante l'approccio farmacologico e la scelta dei farmaci dipende molto dalla presenza e dal tipo di cardiopatia. Alcuni farmaci, come la flecainide, il propafenone e il sotalolo hanno una minima tossicità d'organo, ma sono cardiotossici, mentre l'amiodarone ha una potenziale tossicità su molti organi, rendendo problematico il suo utilizzo a lungo termine, ma è il meno tossico per il cuore³.

Anche quando i farmaci sono ben tollerati e apparentemente efficaci, è comunque difficile che ci sia un completo controllo dell'aritmia e purtroppo le ricorrenze non sono un riscontro occasionale³.

Considerata la grande difficoltà della terapia farmacologica a mantenere stabilmente il ritmo sinusale, particolarmente in pazienti con FA di lunga durata o persistente, in molti casi si è dovuto accettare o meglio ripiegare sul semplice controllo della frequenza ventricolare lasciando necessariamente il paziente in FA permanente, con tutti i rischi ad essa connessi. Ben si comprende allora come l'industria farmaceutica sia ora alla ricerca di nuovi farmaci antiaritmici che siano più selettivi per l'atrio, molto più efficaci e meno tossici dei classici antiaritmici per la sempre più crescente popolazione di pazienti anziani con FA.

Ablazione transcateretere

In un momento in cui l'età media della popolazione generale è in crescita esponenziale e con essa l'incidenza di FA e delle sue complicanze, è divenuto urgente anche da un punto di vista socio-economico considerare strategie alternative che dimostrino di essere molto più efficaci e con minori rischi di quella farmacologica⁴. Il rationale per l'ablazione transcateretere della FA è supportato da tre importanti criteri: la necessità del mantenimento a lungo termine del ritmo sinusale, l'inefficacia e/o pericolosità della terapia farmacologica e la necessità di un buon rapporto rischio/beneficio a lungo termine in una popolazione di pazienti sempre più anziani.

Le tecniche attualmente utilizzate per l'ablazione transcateretere della FA in questi ultimi anni hanno subito una straordinaria evoluzione che ha permesso di ottenere eccellenti risultati in termini di efficacia attraverso la migliore conoscenza dei meccanismi che sono alla base della FA. Questi risultati sono stati riportati da vari Autori particolarmente in pazienti con FA parossistica e persistente con un rischio variabile ma minimo legato al tipo di procedura⁵⁻¹⁰. Nella nostra esperienza con l'ablazione circonfenziale delle vene polmonari (CPVA) effettuata su >10000 pazienti con FA parossistica, persistente o per-

manente la percentuale di successo è del 90%, con rare complicanze intraprocedurali (<1%) e nessun caso di morte¹¹. Tali risultati sono stati confermati da molti altri gruppi anche se in misura lievemente inferiore (70-80% di successo, con un 25-30% di pazienti che richiedono procedure multiple) e con approcci differenti dal nostro. La tecnica di isolamento delle vene polmonari proposta inizialmente da Haissaguerre et al⁵ e che non viene effettuata nel nostro laboratorio, può comportare, anche se raramente, complicanze gravi quali la stenosi delle vene polmonari, ictus, tamponamento cardiaco, fistola atrioesofagea; fortunatamente tali complicanze si verificano in meno del 2% dei casi. Poiché esistono vari tipi di procedura ablativa, il rapporto rischio/beneficio per il mantenimento del ritmo sinusale deve essere valutato per ciascun tipo di procedura. Tuttavia, si può affermare che la CPVA e quasi tutte le attuali tecniche ablative sono altamente efficaci e sicure e la nostra tecnica in particolare ha una durata media di circa un'ora, molto inferiore a qualsiasi altra tecnica. Ovviamente la durata della procedura ha un'importanza cruciale per le possibili complicanze in quanto più breve è la procedura, minori sono i rischi di eventi avversi.

Confronto tra strategia ablativa e terapia farmacologica. Studi clinici controllati

Attualmente sono 5 gli studi che hanno confrontato la strategia dell'ablazione transcateretere con la terapia farmacologica in pazienti affetti da FA¹²⁻¹⁶.

- Il primo trial, riportato da Pappone et al¹² è pubblicato nel 2003, è uno studio osservazionale a lungo termine (follow-up, circa 3 anni) non randomizzato che ha dimostrato la netta superiorità dell'ablazione rispetto alla terapia farmacologica in 1171 pazienti affetti da FA parossistica e cronica la cui durata era addirittura superiore nel gruppo ablazione (5.5 vs 3.6 anni). I risultati hanno dimostrato che a 3 anni dal trattamento l'assenza di ricorrenza di episodi di FA è stata maggiore nel gruppo sottoposto ad ablazione (78%) rispetto a quello trattato farmacologicamente (37%), che ha richiesto molte più ospedalizzazioni.
- Il secondo trial, riportato da Wazni et al¹³, del 2005, è uno studio randomizzato che ha confrontato una strategia ablativa iniziale attraverso l'isolamento antrale delle vene polmonari con la terapia farmacologica, in 70 pazienti con episodi di FA parossistica di recente insorgenza. Il successo in termini di ricorrenze nei pazienti sottoposti ad isolamento dell'antro è stato superiore a quello osservato nei pazienti in terapia farmacologica (87% vs 37%) ad 1 anno di follow-up.
- Il terzo trial, riportato da Stabile et al¹⁴, è uno studio randomizzato effettuato in 137 pazienti con FA parossistica o persistente nei quali la terapia farmacologica si era già rilevata inefficace. Esso ha confermato la superiorità della strategia ablativa più la terapia farmacologica rispetto alla sola terapia antiaritmica (rispettivamente 56% vs 9%) nel prevenire le ricorrenze di FA.
- Il quarto trial, riportato da Oral et al¹⁵, recentemente pubblicato nel New England Journal of Medicine, è stato il primo studio randomizzato multicentrico in 146 pazienti affetti da FA cronica. I risultati hanno dimostrato che il ritmo sinusale può essere mantenuto a lungo termine nella maggioranza dei pazienti con FA cronica sottoposti ad ablazione, indipendentemente dagli ef-

fetti della terapia farmacologica, della cardioversione o di entrambi. Il mantenimento del ritmo sinusale si associava ad una riduzione della gravità dei sintomi e del diametro dell'atrio sinistro, mentre nessun rimodellamento dell'atrio sinistro veniva osservato nel gruppo dei pazienti trattati con terapia farmacologica.

- L'ultimo trial, riportato da Pappone et al¹⁶, recentemente pubblicato su JACC, si riferisce ad uno studio randomizzato condotto su 198 pazienti affetti da FA parossistica (APAF Study) seguiti per un anno. Anche questo studio ha dimostrato una schiacciante superiorità dell'ablazione nei confronti della terapia farmacologica con 3 farmaci antiaritmici (amiodarone, flecainide e sotalolo). L'ablazione è risultata essere molto più efficace dell'amiodarone (rispettivamente 86% vs 35%) nel prevenire le ricorrenze della FA in assenza di complicanze gravi.

I risultati di questi trial costituiscono una pietra miliare e sottolineano che la strategia ablativa è molto più efficace della terapia farmacologica quando è necessario il mantenimento del ritmo sinusale.

Ablazione e terapia farmacologica. Morbilità e mortalità

Un potenziale effetto sulla morbilità deve essere accuratamente valutato in quanto il tipo, il tempo e il numero di complicanze possono essere differenti a seconda del tipo di trattamento (ablativo o farmacologico). Per esempio, la terapia farmacologica a lungo termine può associarsi ad un'umentata morbilità solo molti mesi dopo il suo inizio e questo effetto può essere talmente dannoso da richiedere la sua sospensione. L'amiodarone è il farmaco antiaritmico più efficace, ma purtroppo la sua somministrazione a lungo termine è associata ad effetti collaterali tardivi che in alcuni casi possono essere persino dannosi. La terapia farmacologica non solo è causa di effetti collaterali ma può anche aumentare la mortalità secondo i risultati ben noti degli studi CAST e SWORD. Gli effetti proaritmici dei farmaci antiaritmici possono determinare un'eccessiva instabilità emodinamica, con morte improvvisa aritmica come osservato in pazienti post-infartuati e con disfunzione ventricolare sinistra dopo somministrazione di flecainide o propafenone. Nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA è stato riportato che nei pazienti in trattamento farmacologico e con scompenso cardiaco si era avuto un eccesso di mortalità sia cardiaca che improvvisa. L'analisi della popolazione AFFIRM rivela una tendenza negativa analoga.

L'ablazione della fibrillazione atriale d'altra parte è raramente associata a una morbilità a lungo termine, potendosi verificare solo complicanze intra e perioperatorie minori.

L'impatto della FA sulla mortalità è difficile da quantificare, in quanto scompenso cardiaco severo e ipertensione spesso si associano a tale aritmia. Inoltre la mortalità nei pazienti con FA può essere secondaria ad ictus piuttosto che a cause emodinamiche. Attualmente è disponibile un solo studio osservazionale che riporta un potenziale effetto benefico della CPVA sulla mortalità¹². Tuttavia, mancano studi randomizzati in pazienti sottoposti ad ablazione o a terapia farmacologica per la valutazione di un loro differenziale effetto sulla mortalità, anche se sembra logico ritenere che il mantenimento a

lungo termine del ritmo sinusale dopo ablazione, in assenza di terapia farmacologica, può portare ad una riduzione di mortalità.

Conclusioni

Dai numerosi dati disponibili, l'ablazione transcatetere può offrire una soluzione definitiva a basso rischio per la cura della FA e non una cura palliativa o addirittura dannosa come è la terapia farmacologica. I risultati dei primi trial randomizzati che confrontano la strategia ablativa con la terapia farmacologica hanno dimostrato una schiacciante superiorità della tecnica ablativa con una più bassa morbilità ed un miglioramento della qualità della vita. Per quanto riguarda un ulteriore beneficio sulla mortalità sono necessari ulteriori trial randomizzati su più larga scala, che coinvolgano molti più centri che utilizzino possibilmente una sola tecnica, quella più efficace, più semplice e meno rischiosa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium. Triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337:1360-9
- 2) Pappone C, Radinovic A, Manguso F, et al. Progression of atrial fibrillation in patients with a first-detected episode. A long-term prospective follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2007 (In press)
- 3) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114:257-354
- 4) Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: a realistic alternative to pharmacologic therapy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2:608-9
- 5) 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
- 6) Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105:1077-81
- 7) Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109:327-34
- 8) Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2044-53
- 9) Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003; 108:2355-60
- 10) Ouyang F, Bansch D, Ernst S, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 110:2090-6

- 11) *Pappone C, Santinelli V.* How to perform encircling ablation of the left atrium. *Heart Rhythm* 2006; 3:1105-9
- 12) *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 nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:185-97
- 13) *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
- 14) *Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al.* Catheter ablation treatment in patients with drug refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27:216
- 15) *Oral H, Pappone C, Chugh A, et al.* Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354:934-94
- 16) *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 Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (APAF) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2340-7