

L'ABLAZIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE PERSISTENTE NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO È FORSE SOTTOUTILIZZATA?

C. Pappone, V. Santinelli

Dipartimento di Aritmologia
IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese - Mi,
Università degli Studi di Milano.

Abstract

La Fibrillazione Atriale persistente (FAp) in pazienti con scompenso cardiaco aggrava l'insufficienza cardiaca (HF), mentre il controllo del ritmo cardiaco con antiaritmici non ha dato risultati soddisfacenti. Dopo gli ottimi risultati riportati nella FA parossistica, l'ablazione trans-catetere è stata estesa ai pazienti con FAp ma con risultati molto variabili in gran parte dipendenti dalla diversità delle tecniche ablativie e dall'esperienza dell'operatore. In questi ultimi 15 anni, la tecnica ablativa (CPVA) da noi realizzata, che prevede un'estensione del substrato aritmico oltre l'isolamento delle vene polmonari, è stata eseguita in >30.000 pazienti, di cui 500 con FAp e HF. Recentemente, utilizzando un nuovo software dedicato, è stato possibile, nel singolo paziente identificare, localizzare ed eliminare tutti i trigger (rotori) che innescano e facilitano la persistenza dell'aritmia. Il ripristino e mantenimento del ritmo sinusale a >1 anno si è ottenuto dopo una singola procedura in >80% dei pazienti con FAp, con miglioramento della FE, della tolleranza allo sforzo della qualità di vita. L'ablazione dei trigger, che nelle FAp sono molto variabili per numero e spesso localizzati al di fuori delle vene polmonari, è molto efficace, sicura, non è operatore-dipendente e attualmente tale strategia può essere considerata come trattamento di prima scelta in pazienti con FA persistente e HF.

Lo scompenso cardiaco e la fibrillazione atriale sono due disturbi clinici ampiamente diffusi nella popolazione, soprattutto di età avanzata, che si potenziano vicendevolmente e difficili da trattare con successo. Quando coesistono nello stesso paziente, come frequentemente si osserva nella pratica clinica, si entra in un circolo vizioso di reciproco condizionamento, che peggiora

drammaticamente la prognosi¹. La prevalenza della FA aumenta con l'aumentare della severità dello scompenso cardiaco (dal 5% in pazienti in classe funzionale I a circa il 50% in classe IV). La prevalenza dello scompenso cardiaco in pazienti con FA, invece, è stata stimata intorno al 42%¹. Quando l'aritmia complica lo scompenso, l'impatto prognostico addizionale dipende dal grado di compromissione funzionale: se la FA si sviluppa in pazienti con grave insufficienza cardiaca, il tasso di mortalità non aumenta significativamente; se invece lo scompenso cardiaco è lieve-moderato, la presenza di FA, anche se parossistica, diventa un fattore prognostico indipendente di aumentata mortalità. La FA persistente può determinare la disfunzione ventricolare attraverso tre meccanismi fondamentali: 1. la persistente perdita della sistole atriale; 2. l'irregolarità del ciclo cardiaco; 3. l'elevata frequenza ventricolare. Nonostante i notevoli progressi scientifici e terapeutici, l'associazione scompenso cardiaco e fibrillazione atriale persistente presenta ancora alcuni punti oscuri che ne rendono difficile la gestione, soprattutto terapeutica. L'amiodarone rappresenta uno dei pochi farmaci antiaritmici disponibili, ma la somministrazione cronica si associa a notevoli effetti collaterali soprattutto polmonari, epatici e tiroidei ed interazioni che spesso portano alla sua precoce sospensione. Il controllo del ritmo cardiaco con farmaci antiaritmici non ha dato risultati soddisfacenti in vari studi randomizzati in pazienti con e senza scompenso cardiaco^{2,3}, il che spiega la complessità del trattamento combinato della FA persistente e dello scompenso cardiaco nella pratica clinica. Spiega inoltre il persistere di una prognosi ancora infausta nonostante i continui progressi terapeutici, le nuove aree di ricerca, le acquisizioni più recenti e purtroppo i quesiti ancora non completamente risolti. La Terapia con Resincronizzazione Cardiaca (CRT) nello scompenso cardiaco moderato-severo può migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita, e nello stesso tempo può ridurre il numero di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari¹. Tuttavia, non è ancora chiaro se l'efficacia della CRT possa essere estesa a pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale persistente, e questo è dovuto al fatto che nei vari trials la maggior parte dei pazienti arruolati era in ritmo sinusale. Nonostante limitate evidenze cliniche, l'impianto di CRT è ancora considerato, nelle nuove Linee Guida, come trattamento alternativo e quindi raccomandato come classe IIa in pazienti selezionati con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale¹. Purtroppo, non tutti i pazienti scompensati e con fibrillazione atriale sono "responder" alla CRT così come lo sono i pazienti in ritmo sinusale. Questo è dovuto al fatto che il ritmo persistentemente irregolare del paziente fibrillante, specie se ad alta risposta ventricolare, interferisce pressoché continuamente con la cattura bi-ventricolare, per cui non tutti i battiti sono in stimolazione bi-ventricolare. Per ovviare a quest'ostacolo, in pazienti con episodi frequenti e prolungati di FA si è pensato di eseguire l'ablazione del nodo Atrio-Ventricolare (AV) in modo da indurre una stimolazione bi-ventricolare fino al 100%, eliminando così interferenze negative del ritmo fibrillante spontaneo¹.

Ablazione del nodo AV e CRT in pazienti con scompenso cardiaco e FA

Secondo una recente survey su 140 centri europei, il 23% dei pazienti sottoposti a CRT è affetto da scompenso e fibrillazione atriale persistente/cronica⁴. Dall'analisi dei dati di 768 pazienti con CRT-FA, 339 dei quali trattati

con ablazione del nodo AV e 429 con sola terapia farmacologica per il controllo della frequenza ventricolare, si evince che l'ablazione del nodo AV si associa a riduzione della mortalità per tutte le cause e della mortalità cardiovascolare, con miglioramento della classe NYHA senza miglioramenti della frazione di eiezione⁴. Inoltre, nei pazienti in fibrillazione atriale, rispetto alla sola CRT, l'ablazione del nodo AV in aggiunta alla CRT può migliorare nel lungo-termini la capacità funzionale e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro favorendone il rimodellamento inverso. Le Linee Guida della European Society of Cardiology raccomandano la CRT nei pazienti con fibrillazione atriale con LVEF <35% e dissincronia ventricolare e QRS >130 ms oppure in quei pazienti in cui è possibile ripristinare il ritmo sinusale. Entrambe considerano la necessità di combinare all'impianto del dispositivo per la CRT l'ablazione del nodo AV al fine di garantire una completa cattura ventricolare¹.

Ablazione trans-catetere della FA in pazienti con scompenso cardiaco

L'ablazione trans-catetere della FA ha rappresentato in quest'ultimo decennio una valida alternativa al trattamento farmacologico in pazienti sintomatici con FA refrattaria e sintomatica^{1,5-11}. I numerosi trials riportati in letteratura hanno prevalentemente preso in considerazione pazienti con fibrillazione atriale parossistica e preservata frazione di eiezione⁵⁻⁹. I risultati confermano che l'ablazione trans-catetere in questa popolazione di pazienti è molto efficace nel ridurre le ricorrenze dell'aritmia^{1,5-13}. Purtroppo, molti pazienti con scompenso cardiaco cronico sono affetti da FA persistente e refrattaria alla cardioversione farmacologica e/o elettrica¹. I risultati di molti studi disponibili in letteratura in pazienti con FA persistente hanno riportato che il successo della procedura (isolamento delle vene polmonari con o senza estensione di substrato) è molto variabile, ma sicuramente inferiore ai risultati riportati per pazienti con fibrillazione atriale parossistica¹. L'eccessiva variabilità di questi risultati sarebbe da attribuire a numerosi fattori, tra cui le differenti tecniche di ablazione, la durata dell'aritmia, la presenza di malattie strutturali cardiache, l'età, il sesso, e l'esperienza dell'operatore. Un recente studio (PABA CHF trial) ha dimostrato che, in pazienti con scompenso cardiaco e FA sia parossistica che persistente, l'isolamento delle vene polmonari è superiore all'ablazione del nodo AV e CRT¹². In questo studio, l'ablazione delle vene polmonari risultò in un miglioramento della funzione cardiaca, della capacità di esercizio, e della qualità di vita, ma questo maggiore beneficio usualmente fu ottenuto dopo più di una procedura¹². Un altro recente studio multicentrico randomizzato (AATAC trial) ha dimostrato che in pazienti con scompenso cardiaco e FA persistente, l'ablazione trans-catetere, (isolamento delle vene polmonari, della regione antrale e parete posteriore) è superiore alla terapia cronica con amiodarone nel ridurre le ricorrenze nel lungo termine (>2 anni), nel migliorare sia la qualità di vita che la capacità di esercizio, nonché nel ridurre significativamente il numero delle ospedalizzazioni e la mortalità totale¹³. In questo studio, però, le percentuali di successo variavano considerevolmente da centro a centro, partendo da un minimo del 29% fino ad un massimo del 61%. La mortalità a 2 anni si riduceva all'8% nel gruppo trattato con ablazione contro il 18% nel gruppo trattato con amiodarone¹³. Questi dati confermano i ri-

sultati pubblicati nel 2006 nel NEJM con il nostro approccio (CPVA), in cui per la prima volta fu dimostrata la superiorità dell'ablazione trans-catetere non limitata all'isolamento delle vene polmonari rispetto alla terapia con amiodarone in pazienti con fibrillazione atriale cronica¹³. La dimostrazione di poter ripristinare, mediante tecnica ablativa, un ritmo sinusale stabile in pazienti con fibrillazione atriale cronica, non deve essere sottovalutata anche in considerazione dei vantaggi socio-economici che derivano da una significativa riduzione del numero di ospedalizzazioni e diminuzione di mortalità, specie se si associa uno scompenso cardiaco. Infatti, il ripristino del ritmo sinusale stabile determina un miglioramento della funzione ventricolare sinistra, della tolleranza allo sforzo, dei sintomi e della qualità della vita specialmente in una popolazione crescente di pazienti anziani. Nella corrente pratica clinica, per il cardiologo e/o elettrofisiologo la sfida rimane aperta soprattutto quando in questi ultimi anni un crescente numero di pazienti, anche di età avanzata, con scompenso cardiaco e FA persistente, già sottoposti ad isolamento delle vene polmonari, presentano una o più recidive che necessitano di ripetute cardioversioni elettriche. In questi casi ci siamo posti legittimamente il dubbio se i meccanismi dell'aritmia progressivamente persistente possano essere più complessi e/o risiedere in altri siti al di fuori delle vene polmonari. In questi ultimi tre anni, per il trattamento ablativo di pazienti con FA parossistica o persistente abbiamo realizzato un software dedicato che permette, mediante mappaggio elettro-anatomico tridimensionale, di identificare una o più aree definite "rotori", che singolarmente o simultaneamente, come piccole trottole, scaricano sequenzialmente impulsi elettrici regolari e ad altissima velocità capaci di sostenere e perpetrare l'aritmia nel tempo. In pazienti con FA parossistica i rotori si localizzano comunemente, e in numero molto variabile, intorno o nelle vene polmonari. Nei pazienti con FA persistente e scompenso cardiaco, invece, i rotori possono localizzarsi ovunque, persino in atrio destro e, una volta identificati tramite mappaggio endocardico, vengono ablati in sequenza partendo da quelli più rapidi e regolari. Durante erogazione di radiofrequenza, spesso si osserva un notevole allungamento del ciclo prima del ripristino del ritmo sinusale. La mappa dei rotori costruita in corso di FA mostra e codifica in colore attraverso l'uso di un software dedicato ogni attività elettrica atriale ripetitiva, regolare e stabile in base alla lunghezza del ciclo (AA). Queste aree sono facilmente identificabili nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica o persistente. Esse possono essere di numero variabile da paziente a paziente e capaci di mantenere la persistenza dell'aritmia, costituendo quindi il target appropriato per un'efficace procedura. I tempi di procedura, includendo mappaggio e ablazione, non sono lunghi, ma comunemente non superano i 60 minuti, indipendentemente dal tipo di fibrillazione atriale. Se la presenza dei rotori è alla base del meccanismo e del mantenimento della FA, indipendentemente dalla sua forma clinica, la loro identificazione ed eliminazione deve essere considerata come il vero target di ogni tecnica ablativa. Nella nostra esperienza, basata su circa 500 pazienti con FA persistente/cronica, il numero dei "rotori" varia considerevolmente sia come numero che localizzazione e la loro completa eliminazione si associa a ripristino del ritmo sinusale nella quasi totalità dei pazienti, con mantenimento del ritmo sinusale a 12 mesi in più dell'80% dei casi dopo una singola procedura e senza complicanze. Il limitato e variabile successo, come riportato da altri Autori in pazienti con fibrillazione atriale

le persistente^{12,13}, può essere attribuito alle differenti tecniche ablative che non permettono il riconoscimento dei rotori, la cui eliminazione garantisce il successo finale. In pazienti con fibrillazione atriale persistente e scompenso cardiaco, l'isolamento elettrico delle vene polmonari non è sufficiente al ripristino del ritmo sinusale se sono presenti altri trigger al di fuori delle vene polmonari. Un recente studio multicentrico randomizzato in pazienti con FA persistente e scompenso cardiaco (AATAC Trial) ha riportato una variabilità di successo dopo ablazione di vari substrati (isolamento delle polmonari, regione antrale e posteriore, attività complessa e frazionata), in termini di ricorrenza, tra un centro ed un altro, compresa tra il 29% e il 61%¹³. In base alla nostra recente esperienza, questa estrema variabilità di ricorrenze, nonostante una comune strategia ablativa, potrebbe non dipendere dall'abilità dei singoli operatori o dei singoli centri, ma semplicemente da un numero insufficiente di rotori eliminati. L'ablazione della fibrillazione atriale in pazienti con scompenso cardiaco è raccomandata dalle attuali Linee Guida come classe IIb in pazienti selezionati, ma la nostra esperienza suggerisce che le indicazioni e le potenzialità dell'ablazione trans-catetere sono sicuramente sottovalutate se consideriamo l'eliminazione dei trigger come procedura alternativa. In conclusione, l'identificazione ed eliminazione dei trigger (rotori) tramite tecnica ablativa, come recentemente osservato nel nostro laboratorio, può essere considerata una strategia ablativa efficace e da non sottovalutare specialmente nei pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale persistente. L'auspicio è che si assista alla diffusione di questa pratica ablativa in un numero sempre più crescente di centri in modo che possa essere eseguita come trattamento di prima scelta in un numero sempre maggiore di pazienti con FA indipendentemente dalla durata dell'aritmia e dalla presenza di altre morbidità.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.* Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-200
- 2) *Wyse DG, Waldo AL, Di Marco JP, et al.* Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-33
- 3) *Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.* Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40
- 4) *Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, et al.* Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure. A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:719-26
- 5) *Pappone C, Vicedomini G, Augello G, et al.* Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4:808-14

- 6) 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
- 7) Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104:2539-44
- 8) Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102:2619-28
- 9) 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
- 10) Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354:934-41
- 11) Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:1011-8
- 12) Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1778-85
- 13) Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016; 133:1637-44