

# Ablazione transcatetere della fibrillazione atriale e terapia farmacologica convenzionale: attualità e nuove prospettive

## RIASSUNTO

L'ablazione transcatetere consente un trattamento sicuro e definitivo della fibrillazione atriale, e nelle forme parossistiche il tasso di successo della procedura è >90%. La convenzionale terapia farmacologica antiaritmica a lungo termine spesso è inefficace e insicura, in particolare nei pazienti con comorbidità. Pertanto, l'ablazione transcatetere può essere considerata un'alternativa alla terapia farmacologica antiaritmica, e recenti trial randomizzati che hanno comparato le due strategie hanno dimostrato la netta superiorità di una singola procedura di ablazione, soprattutto in pazienti con fibrillazione ventricolare parossistica. Nostri dati recenti suggeriscono che, in soggetti a elevato rischio di progressione da un primo episodio parossistico a una fibrillazione atriale persistente/permanente, una terapia ablativa precoce al momento della ricorrenza parossistica può prevenire le ricorrenze e la progressione alla forma permanente della fibrillazione atriale, associata a una scarsa prognosi.

**Parole chiave:** Fibrillazione atriale, Ricorrenza, Ablazione

## SUMMARY

Currently, catheter ablation provides a definitive and safe treatment for patients with atrial fibrillation (AF) and in those with the paroxysmal form the success rate of the procedure is greater than 90%. Long-term conventional antiarrhythmic drug therapy (ADT) is often ineffective and unsafe, particularly in patients with associated diseases. Therefore, catheter ablation can be considered as an alternative to ADT and recent ran-

domized trials comparing the 2 strategies demonstrate a striking superiority of a single ablation procedure particularly in patients with paroxysmal AF. Our recent data suggest that in subjects at high risk of progression from the first paroxysmal episode to persistent/permanent AF, an early rhythm control ablation strategy at the time of recurrent paroxysmal AF may prevent AF recurrences and final progression to the permanent form, which is associated with a poor prognosis.

**Key words:** Atrial fibrillation, Recurrence, Ablation

## Introduzione

La scelta della strategia ablativa nella terapia della fibrillazione atriale (FA) non è finalizzata unicamente al ripristino del ritmo sinusale di per sé, ma soprattutto all'ottenimento di importanti obiettivi subordinati al mantenimento del ritmo sinusale nel tempo. È necessario infatti migliorare non solo i sintomi e la qualità di vita di questi pazienti, che frequentemente hanno altre importanti patologie associate, ma anche incidere sulla morbilità e soprattutto sulla mortalità. Questo, però, è un obiettivo difficile da raggiungere, perché la sua dimostrazione richiede uno studio a lungo termine, su vasta scala, multicentrico e randomizzato atto a definire la superiorità della strategia ablativa in termini di riduzione di morbilità e mortalità rispetto alla terapia farmacologica tradizionale, che è spesso inefficace e associata a effetti collaterali importanti, specialmente in pazienti con comorbidità.

In un editoriale pubblicato nel 1997 sul *New England Journal of Medicine*, Braunwald<sup>1</sup> definiva la FA e lo scompenso cardiaco come le due nuove epidemie dell'attuale millennio in ambito cardiovascolare. Infatti, entrambe le patologie sono in crescita in maniera esponenziale, pertanto sono responsabili di un'eccessiva morbilità e mortalità con un elevatissimo costo per la società. La FA non va considerata come un'aritmia con caratteristiche stabili nel tempo, bensì come una malattia aritmica con caratteristiche ampiamente variabili nel tempo e con una velocità di progressione verso la cronicità che può essere differente a seconda della pre-



senza di comorbilità, dell'inizio, del numero di ricorrenze e della persistenza. La conoscenza del peso di ognuno di questi fattori condizionanti la "maturazione" della fibrillazione atriale permette di stabilire una strategia ablativa ottimale nel tempo. Questi aspetti sono stati analizzati in un nostro recente studio prospettico, attualmente della durata di 5 anni, in pazienti con e senza patologie associate e un primo episodio di FA parossistica.<sup>2</sup> In questo studio, un'analisi multivariata ha dimostrato che l'età è il comune predittore di rischio per tutte le forme di FA, che tra le malattie cardiovascolari lo scompenso cardiaco è l'unico predittore di progressione verso la forma permanente e che tale progressione avviene rapidamente, entro 3 anni dal primo episodio, nonostante terapia con farmaci convenzionali tra cui l'amiodarone. Dai dati emerge anche un ruolo importante del diabete mellito nella progressione della fibrillazione atriale verso la forma permanente, suggerendo che anche la malattia metabolica, attraverso la formazione di fibrosi, è in grado di accelerare l'evoluzione dell'aritmia dal suo esordio. I pazienti con fibrillazione atriale ricorrente parossistica trattati con ablazione transcatetere non hanno avuto ricorrenze, quindi non sono progrediti verso le forme avanzate, mentre quelli in trattamento farmacologico convenzionale hanno continuato ad avere ricorrenze e molti di quelli con comorbilità sono progrediti verso la forma finale permanente.<sup>3</sup>

Da tali dati si evince che la strategia ablativa in pazienti con FA iniziale deve avere un appropriato timing (*early rhythm control strategy*) per evitare la rapida progressione dell'aritmia. Perciò, una procedura ablativa dovrebbe essere effettuata al momento di ricorrenze parossistiche nei pazienti a più alto rischio di progressione e non più tardi, quando l'aritmia è già progredita rapidamente alla sua forma persistente/permanente. La fibrosi che gradualmente si accumula negli interstizi nei pazienti con malattia metabolica e/o scompenso cardiaco, punto di arrivo di tutte le patologie cardiache, facilita la rapida progressione dell'aritmia, che nel-

la sua forma cronica richiede più estese applicazioni di RF e procedure ripetute nel tempo.

## Terapia farmacologica convenzionale

Numerosi pazienti con FA anche con un buon controllo della frequenza cardiaca rimangono sintomatici, e i sintomi migliorano solo quando viene ripristinato il ritmo sinusale. Il mantenimento del ritmo sinusale può essere ottenuto mediante l'approccio farmacologico; la scelta dei farmaci dipende molto dalla presenza e dal tipo di cardiopatia. Alcuni, come flecainide, propafenone e 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 cuore.<sup>4</sup> 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 occasionale.<sup>4</sup>

Considerata la grande difficoltà della terapia farmacologica a mantenere stabile il ritmo sinusale soprattutto in pazienti con FA di lunga durata o persistente, in molti casi si è dovuto accettare – ripiegare – il semplice controllo della frequenza ventricolare, lasciando necessariamente il paziente in FA permanente, con tutti i rischi a essa connessi. Ben si comprende quindi come l'industria farmaceutica sia ora alla ricerca di nuovi farmaci antiaritmici 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.

## Terapia ablativa

In un momento in cui l'età media della popolazione generale è in crescita esponenziale, e con essa l'incidenza della FA e delle relative 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 farmacologica.<sup>5</sup> Il razionale per l'ablazione transcaterere 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 per l'ablazione transcaterere 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 alla base della FA. Questi risultati sono stati riportati da vari Autori particolarmente in pazienti con FA parossistica e persistente, con un rischio legato al tipo di procedura variabile ma minimo.<sup>6-11</sup> Nella nostra esperienza con l'ablazione circonfenziale delle vene polmonari (CPVA), effettuata su >10.000 pazienti con FA parossistica persistente o permanente, la percentuale di successo è del 90% con rare complicanze intraprocedurali (<1%) e nessun caso di morte.<sup>12</sup> Tali risultati sono stati confermati da molti altri gruppi, anche se in misura lievemente inferiore (70-80% di successo, con il 25-30% di pazienti che richiede procedure multiple) e con approcci differenti dal nostro. La tecnica di isolamento delle vene polmonari proposta inizialmente da Haissaguerre et al.,<sup>6</sup> che non viene effettuata nel nostro laboratorio, può comportare, anche se raramente, complicanze gravi quali stenosi delle vene polmonari, ictus, tamponamento cardiaco e fistola atrio-esofagea, che fortunatamente si verificano in meno del 2% dei casi. Poiché esistono vari tipi di procedura ablativa, il rapporto rischio/beneficio nel 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 ablativie sono altamente efficaci e sicure; la nostra tecnica, in particolare, ha una durata media di circa 1 ora, molto inferiore a qualsiasi altra. Ovviamente la durata della procedura ha un'importanza cruciale per le

possibili complicanze, in quanto più breve è la procedura meno possibilità esistono di eventi avversi.

### **Confronto tra strategia ablativa e terapia farmacologica**

Attualmente sono 5 gli studi che hanno confrontato la strategia dell'ablazione transcaterere con la terapia farmacologica in pazienti affetti da FA.<sup>13-17</sup> Il primo trial pubblicato nel 2003 da Pappone et al.<sup>13</sup> 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 al.,<sup>14</sup> 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 a isolamento dell'antro è stato superiore a quello osservato nei pazienti in terapia farmacologica (87% vs 37%) a 1 anno di follow-up. Il terzo trial riportato da Stabile et al.<sup>15</sup> è uno studio randomizzato effettuato in 137 pazienti con FA parossistica o persistente nei quali la terapia farmacologica si era già rivelata inefficace. Esso ha confermato la superiorità della strategia ablativa più la terapia farmacologica rispetto alla sola terapia antiaritmica (56% vs 9%) nel prevenire le ricorrenze di FA. Il quarto trial riportato da Oral et al.,<sup>16</sup> 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 termi-

ne nella maggioranza dei pazienti con FA cronica sottoposti ad ablazione, indipendentemente dagli effetti della terapia farmacologica, della cardioversione o di entrambi. Il mantenimento del ritmo sinusale si associava a una riduzione della gravità dei sintomi e del diametro dell'atrio sinistro, mentre nessun rimodellamento dell'atrio sinistro veniva osservato nel gruppo di pazienti trattati con terapia farmacologica. L'ultimo trial riportato da Pappone et al.,<sup>17</sup> recentemente pubblicato sul *Journal of American College of Cardiology*, si riferisce a uno studio randomizzato condotto su 198 pazienti affetti da FA parossistica (APAF Study) seguiti per 1 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 molto più efficace dell'amiodarone (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 il mantenimento del ritmo sinusale è necessario.

## 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 a un'augmentata 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 a 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 sia 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 a ictus, piuttosto che a cause emodinamiche. Attualmente è disponibile un solo studio osservazionale che riporta un potenziale effetto benefico della CPVA sulla mortalità.<sup>13</sup> 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 a una riduzione di mortalità.

## Conclusioni

L'ablazione transcateretere attualmente offre una soluzione definitiva e a basso rischio per la cura della FA parossistica, e non una cura palliativa o addirittura dannosa come avviene per la terapia farmacologica convenzionale. I risultati dei primi trial randomizzati che confrontano la strategia ablativa con la terapia farmacologica in pazienti con fibrillazione atriale hanno dimostrato una schiacciante superiorità della tecnica ablativa, con una più bassa morbilità e un

miglioramento della qualità della vita. Per quanto riguarda un potenziale beneficio sulla mortalità, sono necessari ulteriori trial randomizzati su più larga scala coinvolgenti molti più centri che utilizzino possibilmente una sola tecnica, quella più efficace, più semplice e meno rischiosa. La progressione dell'aritmia dal suo primo episodio parossistico è molto rapida in pazienti con comorbidità, e una terapia ablativa precoce può contrastare tale evoluzione con maggiore efficacia rispetto alla terapia farmacologica convenzionale.

### Bibliografia

1. Braunwald E. Shattuck lecture: cardiovascular medicine at the turn of the millennium. Triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337:1360-1369.
2. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, et al. Atrial fibrillation in patients with and without lone atrial fibrillation: a five-years prospective follow-up study. 57th Annual Scientific Session March 29-April 1, Chicago, USA. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:(Suppl 1)A6-A7.
3. Santinelli V, Radinovic A, Sala S, et al. Effect of catheter ablation and ADT on AF progression according to recent guidelines classification and management. ESC Congress 2008. München, August 30-September 3, 2008. *Eur Heart J* 2008 (In stampa).
4. 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.
5. Pappone C, Santinelli V. Atrial fibrillation ablation: a realistic alternative to pharmacologic therapy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:608-609.
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;339:659-666.
7. Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:1077-1081.
8. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-334.
9. 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;43:2044-2053.
10. 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;108:2355-2360.
11. 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;110:2090-2096.
12. Pappone C, Santinelli V. How to perform encircling ablation of the left atrium. *Heart Rhythm* 2006;3:1105-1109.
13. 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;42:185-197.
14. 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;293:2634-2640.
15. 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.
16. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-994.
17. 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;48:2340-2347.

#### INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Carlo Pappone  
Dipartimento di Aritmologia  
Ospedale San Raffaele  
Via Olgettina, 60  
20132 Milano  
Tel.: 02.26437310  
Fax: 02.26437326