

# Verso tecniche più efficaci per l'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale: la disconnessione elettrica delle vene polmonari rappresenta ancora l'endpoint procedurale?

Riccardo Cappato\*, Pierpaolo Lupo\*, Stefano Bentivegna<sup>o</sup>, Luigi De Ambroggi\*

\* Centro di Aritmologia Clinica ed Elettrofisiologia - Istituto Policlinico San Donato - Milano

<sup>o</sup> Servizio di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione - Istituto Clinico S. Anna - Brescia

## Riassunto

La recente scoperta del ruolo dominante di fibre eccitabili localizzate all'interno delle vene polmonari e a livello della loro giunzione con l'atrio sinistro come probabili triggers di innesco e di mantenimento della fibrillazione atriale, ha portato allo sviluppo di differenti tecniche ablativo volte a limitare le interazioni elettriche tra queste aree e la rimanente muscolatura atriale.

Tra queste, hanno assunto un ruolo dominante nella pratica clinica due tecniche in particolare: la disconnessione segmentale ostiale (DSO) delle vene polmonari e l'ablazione circonferenziale anatomica (ACA) eseguita a distanza dall'orifizio delle vene polmonari stesse.

Le due tecniche rappresentano attualmente strategie alternative ed efficaci per il trattamento di pazienti selezionati affetti da fibrillazione atriale. I dati in nostro possesso non ci permettono tuttavia di stabilire la superiorità di una strategia rispetto all'altra, così come l'effettiva necessità di ottenere l'isolamento completo delle aree interessate.

Inoltre non è chiaro quale sia il bersaglio ottimale delle strategie ablativo al fine di ottimizzare il beneficio clinico atteso. I recenti sviluppi e i nuovi approcci metodologici (utilizzo di tecniche che combinano le caratteristiche delle due strategie), potranno in futuro aiutare a risolvere i quesiti ancora aperti.

La recente scoperta del ruolo dominante di fibre eccitabili all'interno delle vene polmonari (VP) e a livello della giunzione atrio sinistro-VP come possibili triggers di innesco, e verosimilmente anche di mantenimento, della fibrillazione atriale (FA), ha incoraggiato gli elettrofisiologi a sviluppare differenti tecniche ablativo volte a limitare le interazioni elettriche tra queste aree e la rimanente muscolatura atriale.

Tra queste, due in particolare sono emerse come tecniche dominanti nella pratica clinica corrente: la disconnessione segmentale ostiale delle VP dalla muscolatura atriale adiacente e l'ablazione circonferenziale anatomica eseguita a distanza dall'orifizio delle VP.

## Disconnessione segmentale ostiale (DSO) versus ablazione circonferenziale anatomica (ACA)

Nella DSO si utilizzano un catetere mappante multipolare circolare posizionato all'orifizio della VP ed un catetere ablatore per l'erogazione di radiofrequenza (RF) nella stessa sede. Utilizzando questa metodica, gli impulsi di RF sono erogati sulla base dell'attivazione elettrica circonferenziale registrata dal catetere mappante: la VP trattata viene considerata elettricamente isolata nel momento in cui non si osserva più la propagazione dell'impulso atriale alla stessa.

La stessa procedura viene ripetuta su tutte le VP. In considerazione della tecnica utilizzata, la disconnessione delle VP è ottenuta con un'ablazione detta di tipo segmentale. Nella ACA si utilizza generalmente un sistema tridimensionale a colori per la ricostruzione elettro-ana-

tomica dell'atrio sinistro e dell'orifizio delle VP, mediante l'utilizzo di un singolo catetere (mappante ed ablatore). Ottenuta la mappa elettro-anatomica dell'atrio sinistro, si procede all'ablazione per mezzo di erogazioni di RF adiacenti e circonferenziali, ad 1-2 mm dall'orifizio delle VP.

L'endpoint è rappresentato da una considerevole riduzione del potenziale locale (< 0.1 mV) e/o da un ritardo di conduzione (> 30 ms tra punti contigui ai due lati della linea di ablazione), indipendentemente dalla avvenuta o meno disconnessione elettrica della vena.

## Efficacia rispettiva delle due differenti strategie

I risultati delle prime casistiche hanno dimostrato elevate percentuali di successo (assenza di recidive di FA in follow-up di durata intermedia) correlate ad entrambe le procedure<sup>1-2</sup>.

In pazienti affetti da FA parossistica, la DSO di almeno tre VP era associata a percentuali di successo tra il 56% e il 70% in assenza di farmaci antiaritmici (AA)<sup>1-3-4</sup>; tale percentuale si riduceva significativamente nei pazienti con forme persistenti di FA (22%)<sup>3</sup>.

Analogamente, le casistiche in cui veniva utilizzata la strategia ablativa con ACA erano associate a percentuali di successo variabili tra il 37% e l'85% nelle forme parossistiche<sup>2-5-6</sup> e tra il 28% e il 65% nelle forme persistenti<sup>6-7</sup>. Una recente indagine coinvolgente 90 Centri su scala mondiale ha mostrato percentuali minori di successo correlate alle due metodiche<sup>7</sup>.

Tuttavia, prescindendo dalla variabilità delle percentua-



li di successo riportate nelle differenti casistiche e dalla complessità di molteplici fattori (elettrofisiologici, autonomici, intra- ed extra-cellulari) che possono contribuire all'innescio e al mantenimento dell'aritmia<sup>8</sup>, questi risultati appaiono decisamente incoraggianti, e suggeriscono la possibilità reale di risoluzione della FA per mezzo dell'isolamento elettrico parziale o completo, di aree limitate di tessuto cardiaco eccitabile in pazienti selezionati.

#### **Tra le due strategie, una appare superiore rispetto all'altra? Quale è la migliore fra le due strategie?**

La risposta a questa domanda appare necessaria non solo dal punto di vista clinico (scelta della strategia che presenta migliore efficacia e sicurezza) ma anche al fine di una migliore comprensione dei meccanismi che sono alla base della FA. Infatti le due strategie differiscono in maniera sostanziale per quanto riguarda il razionale, i metodi e gli endpoints elettrofisiologici.

La DSO implica che tutti o quasi i triggers di innescio della FA rimangano confinati all'interno delle VP: questo rappresenta un endpoint riproducibile e verificabile in tempo reale, con percentuali di successo in acuto (isolamento completo delle VP) vicine al 100%<sup>1-3-4</sup>.

Di converso, la strategia con ACA si basa sull'osservazione che il tessuto atriale adiacente all'orifizio delle VP è coinvolto nei meccanismi responsabili della FA: conseguentemente l'ablazione con RF di tali aree rappresenta l'endpoint procedurale (abbattimento potenziali locali e/o ottenimento di consistenti ritardi di conduzione), indipendentemente dall'effettivo isolamento elettrico dei possibili triggers all'interno delle VP.

Tuttavia tale obiettivo può essere difficile da raggiungere per l'oggettiva difficoltà di ottenere effettive lesioni transmurali in tali sedi. Quindi, pur in considerazione del valore dei concetti proposti dagli investigatori che hanno introdotto la tecnica con ACA, una serie di fattori rende problematico il raggiungimento dell'endpoint proposto: tra questi soprattutto la localizzazione arbitraria della linea di lesione e la notevole quantità di tessuto ablato.

A questo proposito non sorprende la variabilità dei cateteri utilizzati per l'ablazione nelle differenti casistiche (4 mm, 8 mm, irrigato)<sup>2-5-6</sup>.

È quindi ragionevole pensare che le percentuali di successo siano maggiormente dipendenti dall'operatore nell'ACA che nella DSO.

#### **Come confrontare le due strategie ablative?**

Il metodo più appropriato per confrontare le due strategie ablative si basa sulla possibilità di effettuare uno studio prospettico randomizzato al fine di compararne l'efficacia.

Utilizzando tale metodo in pazienti affetti da FA parossistica con diametro dell'AS ≤ 55 mm e FE ≥ 35 %, il gruppo di Oral<sup>9</sup>, in un recente studio, ha mostrato, ad un

follow-up di 6 mesi, una maggiore efficacia dell'ACA (35 su 42 pazienti liberi da FA in assenza di farmaci AA) rispetto all'DSO (27 su 40 pazienti), in assenza di differenze significative in termini di sicurezza.

Tuttavia, pur riconoscendo la peculiarità del lavoro di Oral, diversi fattori fra cui la natura monocentrica dello studio, l'assenza di un'ipotesi di lavoro predefinita, il follow-up relativamente breve, l'esiguità della popolazione in esame, inducono alla cautela nell'estrapolazione di questi dati ad una popolazione generale di pazienti con simili caratteristiche.

Non è quindi sorprendente che i risultati di un altro studio prospettico randomizzato (Schmitt et al, Presentazione orale al NASPE 2004) siano in contrasto con quelli di Oral. In un follow-up di 6 mesi, il mantenimento del ritmo sinusale fu significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a DSO rispetto a quelli sottoposti ad ACA (36/50 vs 24/50).

Risulta inoltre degna di nota la variabilità, relativamente ai due studi citati, delle percentuali di successo correlate alla strategia con ACA (88% e 47%), in contrapposizione alla sostanziale uniformità di quelle attribuibili alla tecnica di OSD (67% e 71%).

#### **L'isolamento elettrico completo all'interno delle aree sottese dalle linee di ablazione è garanzia di successo clinico?**

Nonostante il proliferare di dati derivanti dalle numerose casistiche pubblicate, non siamo attualmente in grado di dare una risposta definitiva a tale fondamentale quesito.

Nei pazienti sottoposti a DSO, vi sono diverse evidenze di efficacia clinica a breve termine pur in presenza di chiare recidive di conduzione in corrispondenza di VP precedentemente disconnesse<sup>10</sup>; una possibile spiegazione è che il ritardo di conduzione (che si osserva nella pressoché totalità dei casi con recidiva), determinato dalle modificazioni indotte dalle lesioni prodotte, possa contrastare l'insorgenza di recidive aritmiche, perlomeno in follow-up di medio-breve durata.

D'altra parte, nei pazienti che presentano recidive cliniche, si assiste quasi invariabilmente a ripresa di conduzione nelle vene precedentemente trattate<sup>1-3-4-7</sup>. Non vi è invece a tutt'oggi evidenza di recidive di FA in presenza di documentato persistente isolamento delle VP precedentemente trattate.

Nei pazienti trattati con strategia ACA, i dati disponibili sono controversi. Da una parte l'utilizzo di un approccio ablativo empirico in atrio sinistro costituisce un indubbio vantaggio ai fini di una applicabilità della tecnica su larga scala, dall'altra, tuttavia, pesa l'assenza di studi sistematici che possano aiutare a chiarire le possibili cause delle recidive aritmiche o l'insorgenza di nuove forme di aritmia.

Un tentativo di interpretazione sistematica delle modificazioni indotte dalla tecnica ablativa con ACA e della loro rilevanza clinica, è stato compiuto da Hocini e

coll<sup>12</sup>. Nel loro lavoro le lesioni erano prodotte mediante un catetere irrigato intorno alle VP di 20 pazienti affetti da FA parossistica, al fine di determinare una riduzione di voltaggio < 0.1 mV e/o un rallentamento della conduzione > 30 ms tra punti contigui lungo le linee di ablazione<sup>2</sup>.

Utilizzando questi criteri, gli autori osservarono che solo il 55% delle VP trattate risultava elettricamente isolato. Inoltre il 20% dei pazienti sviluppava flutter atriale sinistro nel follow-up (13.3±8.3 mesi).

In accordo a tali risultati possiamo quindi attenderci, nella strategia ablativa con ACA, una disconnessione elettrica effettiva pari a circa la metà delle aree trattate. Sappiamo inoltre che l'abbattimento di potenziali locali (< 0.1 mV) può essere un target difficilmente ottenibile in determinate aree: in tali casi protocolli di ablazione più aggressivi potrebbero essere associati ad un aumento inaccettabile del tasso di complicanze.

Sfortunatamente, il disegno dello studio di Hocini et al non permette di stabilire una correlazione tra il numero di aree disconnesse e l'andamento clinico così come la frequenza di recidive di conduzione nelle aree trattate, che, secondo casistiche pubblicate precedentemente, può arrivare a percentuali dell'80%<sup>10</sup>.

#### **Verso una strategia unificata?**

In uno studio recente, Ouyang et al<sup>14</sup> hanno mostrato la fattibilità della disconnessione completa di tutte le VPs nella maggioranza dei pazienti, utilizzando una tecnica che combina le caratteristiche delle due strategie descritte. La tecnica consiste nell'utilizzo di due cateteri mappanti circolari posizionati all'orifizio delle due VP ipsilaterali e nella successiva ricostruzione elettro-anatomica dell'atrio sinistro.

Per mezzo di un catetere ablatore irrigato si crea una lesione circolare intorno all'orifizio delle due VP (1-2 cm prossimalmente), validata per mezzo dei cateteri circolari (isolamento di entrambe le VP).

La procedura viene quindi ripetuta per le altre due vene. Utilizzando questa tecnica le percentuali di successo in acuto sono state del 100%: disconnessione completa di tutte le VP in tutti i 100 pazienti trattati, affetti da FA parossistica o persistente. Le percentuali di successo nel follow-up (198±57 gg) sono state del 95% (in assenza di farmaci AA), quindi decisamente incoraggianti per futuri studi in questa direzione.

#### **Conclusioni**

Le due tecniche descritte rappresentano attualmente strategie ablative alternative e percorribili per il trattamento di pazienti selezionati affetti da FA.

I dati in nostro possesso non ci permettono tuttavia di stabilire la superiorità di una strategia rispetto all'altra, così come l'effettiva necessità di ottenere isolamento completo delle aree interessate.

Inoltre non è chiaro quale sia il bersaglio ottimale delle strategie ablative al fine di ottimizzare il beneficio clinico atteso.

L'occorrenza, in una discreta percentuale di casi, di flutter atriale sinistro tardivo post ACA, potrebbe costituire un fattore limitante di discreta importanza.

Recenti sviluppi e nuovi approcci metodologici potranno in futuro fornire preziosi elementi di risposta ai quesiti ancora aperti.

#### **Bibliografia**

- Haissaguerre M, Shah D, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 101: 1409-1417
- Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-1208
- Oral H, Knight BP, Tada H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 1077-1081
- Marrouche NF, Dresing NF, Cole CR, et al. Circular mapping and ablation of the pulmonary vein for treatment of atrial fibrillation: Impact of different catheter techniques. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 464-474
- Stabile G, Turco P, La Rocca V, et al. Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? *Circulation* 2003; 108: 657-660
- Pappone C, Oreto G, Rosani S, et al. Atrial electroanatomical remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: Efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2539-2544
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. A worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*; In press
- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226
- 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
- Cappato R, Negrone 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: 1599-1604
- Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. *Circulation* 2004; 109: 3007-3013
- Hocini M, Sanders P, Jais P, et al. Prevalence of pulmonary vein disconnection after anatomical encircling ablation for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2004; xx: xxx-xxx
- Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 2724-2726
- Ouyang F, Baensch 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; In press