

Approccio terapeutico alla fibrillazione atriale: quando i farmaci e quando l'ablazione

Maurizio Lunati, Stefano Pedretti

S.C. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:

Antiarrhythmic drugs;
Atrial fibrillation;
Transcatheter ablation.

Treatment of atrial fibrillation is still an ongoing issue, due to the continuous development of new therapeutic options. As regards pharmacological prophylaxis, dronedarone, a non-iodinated derivative of amiodarone, has recently been evaluated in patients affected by atrial fibrillation and demonstrated a good safety and efficacy profile; it could be particularly beneficial in patients with advanced age, hypertension, diabetes, previous stroke, or left atrial enlargement, due to its association with lower mortality and hospital admissions, while it is not indicated in patients with advanced heart failure.

Much more has been developed in the field of ablation, leading to a huge variability in technical approach and patient characteristics. In general, ablation can be considered an effective procedure for appropriately selected patients and shows an acceptable safety profile when performed by trained operators.

On the basis of the available evidence, ablation should be the first choice in young patients with lone atrial fibrillation, and a second choice (after failed pharmacological prevention) in older patients or when a mild structural heart disease coexists, particularly when the arrhythmic burden is high and the patient is symptomatic; in patients with a major heart disease, ablation can be considered on a case by case basis.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 125-165)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Lunati

S.C. di Elettrofisiologia
ed Elettrostimolazione
Dipartimento
Cardio-Toraco-Vascolare
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail: maurizio.lunati@
ospedaleniguarda.it

Dall'introduzione delle tecniche ablativo per il controllo del ritmo per i pazienti affetti da fibrillazione atriale, i progressi sono stati continui e abbastanza rapidi, sia in termini di miglioramento delle strategie di intervento che della strumentazione elettrofisiologica. Questi, associati al miglioramento dell'esperienza degli operatori, hanno portato e continuano a determinare sensibili miglioramenti dell'efficacia e della sicurezza di questa procedura interventistica. Appare quindi doverosa una revisione periodica delle indicazioni rispetto al trattamento farmacologico.

I progressi nel campo della profilassi farmacologica non sono stati altrettanto rapidi e consistenti. È tuttavia significativo che, dopo molti anni di stallo, sia stato recentemente introdotto un nuovo antiaritmico, dronedarone, che può aggiungersi all'armamentario farmacologico a disposizione dell'aritmologo, secondo le evidenze di cui si farà breve cenno.

Profilassi antiaritmica farmacologica

I dati di efficacia della profilassi farmacologica sono noti da tempo. Come confermato da una delle ultime metanalisi¹, essa raggiunge l'80% a 1 anno con l'uso di amiodarone. È da ricordare peraltro che la quota di pazienti che rimane in ritmo sinusale anche in assenza di

farmaci è significativa (il 35% a 5 anni nello studio AFFIRM²).

Dronedarone

Dronedarone rappresenta l'ultimo farmaco antiaritmico sviluppato dall'industria farmaceutica, con l'intento di associare l'efficacia del capostipite amiodarone ad una riduzione degli effetti collaterali che ne limitano spesso l'utilizzo nel lungo periodo.

Il trial ATHENA³ è stato disegnato per valutare l'efficacia di dronedarone nel prevenire la morte cardiovascolare o l'ospedalizzazione nei pazienti affetti da fibrillazione o flutter atriale con almeno un fattore di rischio (età ≥75 anni, o <75 anni con ipertensione, diabete, pregresso evento ischemico cerebrale, dimensione dell'atrio sinistro >50 mm o frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%). I pazienti sono stati randomizzati a dronedarone 400 mg 2 volte al giorno o placebo, e seguiti per un follow-up di 12-30 mesi. Dronedarone ha dimostrato di ridurre l'endpoint composito del 24% (p <0.001) e il rischio di ictus del 34% (p = 0.027). Queste proprietà appaiono particolarmente interessanti, in quanto a fronte di un'efficacia sulla prevenzione della ricorrenza di fibrillazione atriale non superiore all'amiodarone, il trattamento con dronedarone appare benefico su endpoint "hard", a differenza dell'amiodarone stesso.

Lo studio ANDROMEDA⁴ ha invece mostrato un'associazione tra terapia con dronedarone

ne ed incremento della mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata (hazard ratio 2.13, $p = 0.03$), sconsigliandone quindi l'utilizzo in questa categoria di pazienti.

Ablazione transcateretere

Le indicazioni secondo le linee guida internazionali

Secondo le linee guida internazionali più recenti⁵, l'ablazione trova indicazione nelle seguenti categorie di pazienti:

- affetti da fibrillazione atriale parossistica, significativamente sintomatici, in cui la profilassi farmacologica non sia stata efficace;
- affetti da fibrillazione atriale persistente, ricorrente dopo cardioversione elettrica e profilassi antiaritmica, e severamente sintomatici.

Sebbene l'indicazione ideale venga posta nei pazienti senza cardiopatia strutturale maggiore, le linee guida non escludono l'indicazione a trattamento ablativo anche in pazienti con cardiopatia ipertensiva e significativa ipertrofia parietale, cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca.

Evidenze scientifiche

Strategia ablativa versus profilassi farmacologica

Negli ultimi 4 anni sono stati pubblicati alcuni studi significativi di comparazione tra la strategia interventistica e quella farmacologica, sebbene di numerosità relativamente limitata (Tabella 1)⁶⁻¹⁰, tutti a favore della strategia ablativa. A maggior supporto sono i risultati di alcune metanalisi¹¹⁻¹⁵ piuttosto estese.

Le principali affermazioni derivate da queste più recenti pubblicazioni possono essere sintetizzate come segue:

- complessivamente, la strategia ablativa riduce il rischio di recidiva aritmica rispetto alla profilassi farmacologica e migliora la qualità della vita;
- secondo i trial monocentrici, la riduzione del rischio di recidive rispetto alla profilassi farmacologica è di circa il 65% ad 1 anno dalla procedura¹²;
- il tasso di efficacia della strategia ablativa è moderatamente aumentato in caso di procedure multiple, e si attesta attorno al 70% in assenza di farmaci e all'80% con profilassi antiaritmica, ad un follow-up medio di 10 mesi e dopo 1.3 procedure per paziente¹⁴;

- il tasso di complicanze è del 30% nei pazienti trattati farmacologicamente e del 4.5% dopo ablazione, tuttavia queste ultime sono in genere più gravi; la mortalità periprocedurale è dello 0.15%¹³;
- la strategia ablativa non sembra essere più protettiva nei confronti del rischio tromboembolico¹⁵.

A proposito di queste comparazioni, non nuoce ricordare che spesso i pazienti sottoposti a trattamento ablativo vengono mantenuti, per lo meno per un certo periodo, anche in trattamento antiaritmico, aspetto che complica ulteriormente le valutazioni sia di efficacia che di sicurezza; inoltre, le strategie ablativa (ad es. isolamento semplice, lesioni lineari) sono abbastanza eterogenee nei diversi studi. Infine, la modalità di rilevamento delle recidive non è standardizzata, e in particolare non è noto il tasso di recidive di aritmie silenti, che tuttavia potrebbe essere rilevante; secondo due studi su pazienti con fibrillazione atriale documentata, la quota dei soggetti asintomatici sarebbe compresa tra il 12% e il 21%^{16,17}.

Inoltre, va ricordato che attualmente non disponiamo ancora di trial randomizzati, multicentrici e su larga scala, né di registri aggiornati in grado di mostrare l'efficacia del trattamento ablativo attuale nel mondo reale: l'indagine più recente considera pazienti trattati tra il 2003 e il 2006¹⁴.

Infine, disponiamo di dati ancora limitati sull'efficacia a medio termine. In una serie di 350 pazienti (di cui l'87% affetto dalla forma parossistica), sottoposti ad ablazione transcateretere, è stato riportato un tasso di ricorrenza aritmica molto basso a 2 anni (5.8%), mentre a 5 anni esso saliva al 25.5%¹⁸; sembrerebbe quindi che l'intervento non sia definitivo nel medio termine in almeno un paziente su 4.

Ablazione transcateretere nello scompenso cardiaco

Gli studi che hanno preso in considerazione la strategia ablativa nei pazienti affetti da fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca comprendono una casistica di pazienti limitata (Tabella 2)¹⁹⁻²². Complessivamente, stando ai risultati di questi studi monocentrici, l'ablazione determina risultati sovrapponibili a quelli descritti nella popolazione generale, ma con un tasso di *redo* superiore e associando alla disconnessione delle vene polmonari l'esecuzione di lesioni lineari (istmo cavo-tricuspidale, tetto dell'atrio sinistro, istmo mitralico).

Tabella 1. Principali trial monocentrici di comparazione tra strategia ablativa e farmacologica.

Trial	N. pazienti	Età (anni)	Tipo FA	Follow-up (mesi)	Outcome - recidiva FA	Complicanze (%)	
Stabile et al. ⁶ CACAF	137	55	Parossistica/persistente	12	Farmaci ATC + farmaci	91.3% 4.1%	4.4
Jais et al. ⁷ A4	112	51 ± 1	Parossistica	12	Farmaci ATC	89% 23%	3.2
Pappone et al. ⁸ APAF	198	55	Persistente	12	Farmaci ATC	88% 14%	0
Oral et al. ⁹	146	58	Permanente	12	Farmaci ATC	42% 26%	6
Wazni et al. ¹⁰ RAAFT	70	53	Parossistica	12	Farmaci ATC	63% 13%	0

ATC = ablazione transcateretere; FA = fibrillazione atriale.

Tabella 2. Studi di efficacia dell'ablazione transcateretere nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Studio	N. pazienti	Età (anni)	FA	FEVS pre (%)	Classe NYHA	Tecnica	Follow-up (mesi)	RS (%)	FEVS post (%)	Complicanze (%)	Redo (%)
Chen et al. ¹⁹	94	55	43% permanente 57% parossistica/ persistente	36	2-3	VP ± IsDx	14	76	41	3	22
Hsu et al. ²⁰	58	56	74% permanente 26% parossistica/ persistente	35	2.3	VP + IsSx + tetto	12	78	55	3	50
Tondo et al. ²¹	40	57	75% persistente	33	2.8	VP + IsSx + IsDx	14	87	47	2	32
Gentlesk et al. ²²	67	54	70% parossistica	42	ND	VP	20	86	56	ND	60

FEVS post = frazione di eiezione ventricolare sinistra dopo ablazione; FEVS pre = frazione di eiezione ventricolare sinistra prima dell'ablazione; IsDx = lesione lineare a livello dell'istmo destro (cavo-tricuspidale); IsSx = lesione lineare a livello dell'istmo sinistro; ND = non disponibile; RS = ritmo sinusale; VP = disconnessione delle vene polmonari.

Considerazioni "a latere"

Curva di apprendimento

Per la maggior parte degli interventi di una certa complessità, la numerosità delle procedure eseguite nel centro e dal singolo operatore sono fattori significativamente correlati al buon esito delle procedure stesse e ad un minor tasso di complicanze.

L'ablazione per la fibrillazione atriale non si sottrae a questa logica. Secondo gli autori di due ricerche in questo ambito^{23,24}, la curva di apprendimento (cioè il minimo numero di interventi effettuati per raggiungere un tasso di successo allineato con i dati in letteratura) viene completata dopo un numero minimo di procedure (90-100 secondo gli studi). Il dato viene confermato anche dai dati aggiornati dell'indagine sulla *performance* dell'ablazione¹⁴, secondo cui all'analisi multivariata i fattori che influiscono sul successo dell'ablazione sono la tipologia di fibrillazione (persistente o permanente rispetto alla forma parossistica) e il numero di procedure effettuate; quest'ultimo fattore perde di importanza al crescere del numero di procedure effettuate, fino a diventare non significativo sopra le 60 procedure.

Rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti

L'esposizione fluoroscopica dovuta all'ablazione è variabile in base alla metodica utilizzata, dall'ausilio di sistemi di mappaggio tridimensionali all'estensione delle lesioni da praticare. Inoltre, sempre più spesso i centri che effettuano interventi ablativi, si avvalgono di metodiche di imaging avanzato come l'angio-tomografia cardiaca per uno studio anatomico accurato dell'atrio sinistro. L'esposizione complessiva per il paziente in questo caso diventa ancora più significativa, e di conseguenza i rischi correlati per la salute.

Si calcola infatti che il rischio stocastico per neoplasia dopo 60 min di esposizione radiosopica sia compreso tra 1:2000 e 1:1000. Allo stesso modo, l'esposizione del personale sanitario ad una dose cumulativa >56 mSv per anno si associa ad un'incidenza di nuove neoplasie di 1:200²⁵.

Costo-efficacia

La strategia ablativa comporta ovviamente un maggior impegno economico per lo meno inizialmente. Secondo le

principali analisi in merito, si può ritenere che il *break-even point* venga raggiunto a 4-5 anni dalla procedura ablativa^{26,27}.

Tuttavia, non avendo evidenze precise sulla reale efficacia della strategia ablativa a medio termine, non è attualmente chiaro se questo tipo di trattamento sia effettivamente conveniente. Le valutazioni sono peraltro ulteriormente complicate dall'estrema eterogeneità dei pazienti, dalle tecniche utilizzate e dai relativi costi, così come è eterogeneo e ancora non ben definito l'outcome più razionale da utilizzare per questo tipo di analisi²⁸.

Conclusioni

Allo stato attuale, possiamo affermare che non vi siano radicali modificazioni dell'atteggiamento terapeutico nei confronti della fibrillazione atriale, rispetto alle linee guida europee del 2006.

Rispetto ad esse tuttavia, si dovrebbe considerare l'utilizzo di dronedarone come prima scelta per la profilassi farmacologica nei pazienti anziani, mentre in presenza di insufficienza cardiaca avanzata la scelta obbligata rimane ancora quella dell'amiodarone.

Andrebbe preferita la strategia farmacologica nel caso di episodi aritmici con scarso impatto sulla qualità della vita del paziente, quando l'aritmia clinica prevalente sia una forma di fibrillazione atriale persistente di lunga durata e recidivante, e quando si associ ad una cardiopatia strutturale maggiore o nei pazienti anziani.

Considerati gli attuali dati complessivi sulla *performance* e la sicurezza della procedura ablativa per il trattamento della fibrillazione atriale, riteniamo che possa rappresentare il trattamento di prima scelta nei pazienti giovani, affetti da fibrillazione atriale parossistica e in assenza di cardiopatia strutturale, in particolare quando si ricerchi un approccio "curativo". Occorre comunque cautela ogniqualvolta si pensi di affrontare una procedura ablativa: alcuni tra i pionieri dell'ablazione transcateretere in questo ambito hanno affermato recentemente²⁹ che l'ablazione è da considerarsi a tutti gli effetti una procedura cardiocirurgica, in ragione delle complicanze spesso debilitanti e, seppur molto raramente, potenzialmente fatali.

Riassunto

La terapia della fibrillazione atriale è argomento di attualità grazie alla continua evoluzione delle possibilità terapeutiche. In ambito farmacologico, è recentemente stato proposto il dronedarone, derivato non iodato dell'amiodarone, che si è dimostrato sicuro e con una buona efficacia sulla prevenzione delle recidive aritmiche; il suo utilizzo appare particolarmente indicato nei pazienti con fibrillazione o flutter atriale associato ad età avanzata, ipertensione, diabete, pregresso evento ischemico cerebrale o dilatazione atriale sinistra per gli effetti favorevoli sulla sopravvivenza e l'ospedalizzazione, mentre non è consigliabile nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca avanzata.

I progressi maggiori si rilevano indubbiamente nel campo del trattamento ablativo. Complessivamente, nonostante la grande variabilità delle tecniche di esecuzione e delle caratteristiche dei pazienti, si può affermare che l'ablazione è attualmente una procedura con una buona efficacia clinica e con un tasso di complicanze accettabile, a patto che la procedura sia eseguita da operatori esperti e su pazienti opportunamente selezionati. Attualmente il trattamento ablativo andrebbe quindi proposto come prima scelta nei pazienti giovani con fibrillazione atriale parossistica senza cardiopatia strutturale, e può essere indicato nei pazienti meno giovani o con cardiopatia strutturale modesta, dopo il fallimento di un tentativo di profilassi farmacologica, in particolare in presenza di frequenti recidive sintomatiche; nei pazienti con cardiopatia strutturale maggiore l'indicazione andrebbe considerata caso per caso.

Parole chiave: Ablazione transcateretere; Farmaci antiaritmici; Fibrillazione atriale.

Bibliografia

1. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 719-28.
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco 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. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
4. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-87.
5. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: 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). *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.
6. 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: 216-21.
7. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498-505.
8. 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.
9. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934-41.
10. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-40.
11. Noheria A, Kumar A, Wylie JV Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 581-6.
12. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 138-44.
13. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349-61.
14. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32-8.
15. Terasawa T, Balk EM, Chung M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 3: 191-202.
16. Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al; AFFIRM Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005; 149: 657-63.
17. Reynolds MR, Lavelle T, Essebag V, Cohen DJ, Zimetbaum P. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: the Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study. *Am Heart J* 2006; 152: 1097-103.
18. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 661-7.
19. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1004-9.
20. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-83.
21. Tondo C, Mantica M, Russo G, et al. Pulmonary vein vestibule ablation for the control of atrial fibrillation in patients with impaired left ventricular function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 962-70.
22. Gentlesk PJ, Sauer WH, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of left ventricular dysfunction following ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 9-14.
23. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-5.
24. Mickelsen S, Dudley B, Treat E, Barela J, Kusumoto F. Survey of physician experience, trends and outcomes with atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 12: 213-20.
25. Venneri L, Rossi F, Botto N, et al. Cancer risk from professional exposure in staff working in cardiac catheterization labora-

- tory: insights from the National Research Council's Biological Effects of Ionizing Radiation VII Report. *Am Heart J* 2009; 157: 118-24.
26. Khaykin Y, Morillo CA, Skanes AC, McCracken A, Humphries K, Kerr CR. Cost comparison of catheter ablation and medical therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 907-13.
27. Weerasooriya R, Jais P, Le Heuzey JY, et al. Cost analysis of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (1 Pt 2): 292-4.
28. Andrikopoulos G, Tzeis S, Maniadakis N, Mavrakis HE, Vardas PE. Cost-effectiveness of atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* 2009; 11: 147-51.
29. Nault I, Miyazaki S, Forclaz A, et al. Drugs vs ablation for the treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *Eur Heart J* 2010; 31: 1046-54.