
RISULTATI CLINICI DELLA ABLAZIONE DELL'ISTMO CAVO-TRICUSPIDALICO NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE RICORRENTE E FLUTTER ATRIALE TIPICO INDOTTO DAI FARMACI

Bottoni N., Donateo P., Tomasi C., Quartieri F., Zanoni P., Oddone D., Lolli G., Menozzi C., Brignole M.

Unità Operativa di Cardiologia Interventistica, Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Centro Aritmologico, Dipartimento di Cardiologia, Ospedali del Tigullio, Lavagna

L'organizzazione spontanea della fibrillazione atriale (FA) in flutter atriale (FLA) è stata osservata in studi sull'uomo e sull'animale⁽¹⁻³⁾. I farmaci antiaritmici possono promuovere tale organizzazione probabilmente rallentando la conduzione istmica e limitando la conduzione attraverso la crista terminalis⁽⁴⁻⁶⁾. Questo potrebbe prevenire la presenza di multipli circuiti di rientro necessari per la perpetuazione della FA, con conseguente comparsa di un singolo circuito di rientro responsabile del FLA⁽⁷⁾. L'incidenza del FLA in pazienti che assumono un farmaco antiaritmico per episodi di FA ricorrente è stata riportata con un range dal 3.5 al 24%⁽⁸⁻¹⁰⁾. In tali pazienti, una terapia ibrida, che consiste nell'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico e nella continuazione del farmaco antiaritmico, è stata associata ad una significativa riduzione delle ricorrenze di FA⁽¹¹⁻¹⁹⁾. Scopo del presente studio è stata la valutazione dell'efficacia a lungo termine di tale approccio in una serie di pazienti consecutivi con FA ricorrente e FLA tipico indotto da farmaci documentato all'ECG di superficie.

La popolazione dello studio era rappresentata da 56 pazienti consecutivi (età media 61±11 anni; 39 uomini) che erano sintomatici per episodi ricorrenti di FA (parossistica nel 60%, parossistica±persistente nel 40%) da 5.6±5.8 anni e che avevano sviluppato un FLA tipico durante terapia con farmaci antiaritmici di classe IC (79%) o classe III (21%). Il periodo di arruolamento si è esteso dall'agosto 2000 al febbraio 2003. Era presente una cardiopatia strutturale in 27 (48%) dei pazienti e la frazione d'eiezione media era del 52±8%. Le dimensioni medie dell'atrio sinistro erano 4.2±0.7 cm. Il FLA non era mai stato documentato prima dell'utilizzo dei farmaci antiaritmici ed era la sola o prevalente aritmia atriale prima dell'ablazione in 10 pazienti, mentre nei rimanenti 46 vi erano concomitanti episodi di FA pre-ablazione. In tutti i pazienti è stata eseguita l'ablazione con radiofrequenza dell'istmo cavo-tricuspidalico con l'intento di conseguire un blocco bi-direzionale a tale livello: modificazione della sequenza di attivazione nella parete laterale e posteriore dell'atrio destro durante stimolazione dal seno coronarico e dalla parete late-

rata bassa e criteri locali (linea di doppi potenziali nella regione istmica durante stimolazione dal seno coronario e dalla parete laterale dell'atrio di destra) ⁽²⁰⁻²¹⁾. Dopo l'ablazione 10 (18%) pazienti sono stati dimessi senza terapia antiaritmica. I restanti sono stati trattati con: propafenone 450±100 mg/die (#29 casi), flecainide 185±35 mg/die (#8 casi), amiodarone 200 mg/die (#5 casi) e sotalolo 140±40 mg/die (#4 casi). In 26 (46%) pazienti è stata mantenuta l'anticoagulazione orale mentre 20 (36%) sono stati dimessi con antiaggregante piastrinico. I pazienti erano seguiti periodicamente al fine di evidenziare eventuali recidive aritmiche mediante visite cliniche ed interviste telefoniche. Ogniqualvolta il paziente avvertiva sintomi suggestivi per un'aritmia doveva contattare l'ambulatorio aritmologico o il proprio curante al fine di documentare eventuali recidive aritmiche. Nei pazienti con recidive di FA, è stata confrontata l'incidenza degli episodi aritmici prima e dopo l'ablazione. Sono stati inoltre comparati gli accessi ospedalieri causati da aritmia e la necessità di cardioversione elettrica prima e dopo l'ablazione. Al termine del follow-up è stato chiesto ai pazienti di definire in senso generale la qualità di vita, descrivendo le proprie condizioni come migliori, immutate o peggiori rispetto al periodo pre-ablazione.

Un FLA tipico è recidivato entro il primo mese dalla procedura in 4 pazienti, tutti efficacemente riablati. Durante un follow-up

medio di 19±9 mesi 36 pazienti (64%) hanno presentato recidiva di eventi aritmici, parossistici in 32, persistenti in 2 e permanenti in 2. Tuttavia, l'incidenza degli episodi aritmici/per mese post-ablazione (0.06 (0.00-0.23)) era significativamente minore se paragonata all'anno precedente all'ablazione (0.33 (0.17-0.83)), $p=0.001$. 20 (36%) pazienti sono stati invece completamente liberi da recidive aritmiche. Non si sono osservate differenze significative nella recidiva di FA nei pazienti con prevalente o meno FLA in corso di terapia antiaritmica e nei pazienti trattati con i diversi antiaritmici. Vi è stata una significativa riduzione nell'ospedalizzazione per eventi aritmici (53% dei pazienti prima dell'ablazione vs 11% dopo l'ablazione, $p=0.001$) e nella necessità di cardioversione elettrica (30% dei pazienti prima dell'ablazione vs 2% dopo l'ablazione, $p=0.001$) a seguito della procedura. Globalmente, l'89% dei pazienti ha avuto un miglioramento della qualità della vita, il 9% nessun cambiamento e il 2% un peggioramento. Un paziente ha avuto uno stroke fatale. Non sono stati osservati altri eventi clinici.

Studi precedenti ⁽¹¹⁻¹⁹⁾ hanno evidenziato che l'ablazione dell'istmo cavotricuspidalico e la continuazione della terapia farmacologica sono altamente efficaci in pazienti con FA ricorrente e FLA tipico correlato a farmaci, con significativa riduzione degli eventi aritmici nel 70% dei casi. Nella maggioranza di questi studi il FLA era risultato istmo-dipen-

dente allo studio elettrofisiologico e rappresentava l'unica o prevalente aritmia durante il trattamento farmacologico antiaritmico. I pazienti reclutati nel presente studio erano invece meno selezionati dal momento che il FLA veniva considerato tipico basandosi unicamente sull'ECG di superficie e la maggior parte dei soggetti presentava una coesistenza di episodi di FA durante il trattamento antiaritmico. Ciononostante, circa un terzo dei nostri pazienti era completamente libero da recidive di aritmia durante il follow-up ed i restanti mostravano una significativa riduzione nell'incidenza degli episodi di FA. In seguito alla procedura vi era inoltre una riduzione dell'ospedalizzazione per eventi aritmici e della necessità di cardioversione e, globalmente, l'89% dei pazienti riferiva un miglioramento della qualità della vita. Un recente lavoro di Reithmann e coll⁽¹⁹⁾ su pazienti sottoposti a terapia ibrida ha dimostrato che solo la coesistenza di episodi di FA nel periodo pre-ablazione ed una ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra erano significativi e indipendenti predittori di recidiva aritmica nel follow-up. Contrariamente a tali autori, nel nostro studio non sono stati riscontrati risultati migliori nel sottogruppo di

pazienti con solo FLA pre-ablazione, ma, data l'esiguità numerica di tale sottogruppo, ciò potrebbe essere dovuto ad un errore statistico di tipo II. In accordo con precedenti studi^(10,19) non abbiamo osservato differenze significative nell'incidenza di recidive aritmiche tra i pazienti trattati con farmaci antiaritmici di classe IC e III e tra i pazienti con FA parossistica o persistente prima dell'ablazione. Una simile incidenza di recidive aritmiche è stata rilevata nei pazienti che hanno continuato la terapia antiaritmica ed in quelli che l'hanno sospesa; tuttavia, dato il disegno non randomizzato dello studio ed il limitato numero di pazienti non è possibile trarre conclusioni a tale riguardo.

L'ablazione dell'istmo cavo-tricuspidalico e il proseguimento della terapia antiaritmica è dunque un trattamento sicuro ed efficace in pazienti con FA ricorrente e FLA tipico indotto dai farmaci. I risultati del presente studio suggeriscono che anche una popolazione di pazienti meno rigorosamente selezionata, caratterizzata da coesistenza di episodi di FA e FLA pre-ablazione e con FLA considerato tipico solo sulla base dell'ECG di superficie, possono trarre beneficio dalla terapia ibrida.

Bibliografia

1. Garrey WE: Auricular fibrillation. *Physiol Rev* 1924 ; 4 :215-250.
2. Roithinger F, Karch MR, Steiner PR, et al. Relationship between atrial fibrillation and typical atrial flutter in humans: activation sequence changes during spontaneous conversion. *Circulation* 1997;96: 3484-91.

3. Ortiz J, Niwano S, Abe H, et al. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter: insights to mechanisms. *Circ Res* 1994;74:882-94.
4. Murdock CJ, Kyles AE, Yeung-Lai-Wah JA, Qi A, Vorderbrugge S, Kerr CR. Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *Am J Cardiol*. 1990 Sep 15;66(7):755-7.
5. Feld GK, Chen PS, Nicod P, Fleck RP, Meyer D. Possible atrial proarrhythmic effects of class 1C antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 1990 Aug 1;66(3):378-83.
6. Page PL, Hassanalizadeh H, Cardinal R. Transitions among atrial fibrillation, atrial flutter, and sinus rhythm during procainamide infusion and vagal stimulation in dogs with sterile pericarditis. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991 Jan;69(1):15-24.
7. Matsuo K, Kumagai K, Annoura M, Ideishi M, Arakawa K. Mechanism of antiarrhythmic effects of class Ic drugs in paroxysmal atrial fibrillation in man. *Cardiology*. 1998;89(2):119-23.
8. Falk RH. Proarrhythmic responses to atrial antiarrhythmic therapy. In: Falk RH, Podrid PJ. Eds. *Atrial fibrillation: mechanisms and management*. NY: Raven Press, 1992: 283-305.
9. Riva S, Tondo C, Carbucicchio C, Galimberti P, Fassini G, Della Bella P. Incidence and clinical significance of transformation of atrial fibrillation to atrial flutter in patients undergoing long-term antiarrhythmic drug treatment. *Europace*. 1999 Oct;1(4):242-7.
10. Ohmura K, Kobayashi Y, Miyauchi Y, Endoh Y, Atarashi H, Katoh T, Takano T. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics of atrial fibrillation organized into atrial flutter by oral administration of class I antiarrhythmic agents. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Mar;26(3):692-702.
11. Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P et al. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: A novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:462-9.
12. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation, and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 Sep;10(9):1180-7.
13. Schumacher B, Jung W, Lewalter T et al. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:710-3.
14. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, van den Dool A, Smeets JL, Wellens HJ. Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation:

- observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation. *Circulation*. 1999 Mar 23;99(11):1441-5.
15. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermanns C et al. Radiofrequency ablation of class IC atrial flutter in patients with resistant atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:785-7.
 16. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G et al. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000;21:565-72.
 17. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermanns C, van Mechelen R, Wellens HJ. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart*. 2001 Apr;85(4):424-9.
 18. Stabile G, De Simone A, Turco P, La Rocca V, Nocerino P, Astarita C, Marsca F, De Matteis C, Di Napoli T, Stabile E, Vitale DF. Response to flecainide infusion predicts long-term success of hybrid pharmacologic and ablation therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001 May;37(6):1639-44.
 19. Reithmann C, Dorwarth U, Dugas M, Hahnefeld A, Ramamurthy S, Remp T, Steinbeck G, Hoffmann E. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter. *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(13):1264-72.
 20. Poty H, Saoudi N, Nair M et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. Further insights into the various types of isthmus block: application to ablation during sinus rhythm. *Circulation* 1996;94:3204-13.
 21. Shah DC, Takahashi A, Jais P et al. Local electrogram-based criteria of cavotricuspid isthmus block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:662-9.