

Dawid Miśkowiec, Jarosław D. Kasprzak

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## Ablacja napadowego migotania przedsionków opornego na farmakoterapię — przegląd piśmiennictwa dotyczący porównania skuteczności i bezpieczeństwa współcześnie dostępnych technik

Migotanie przedsionków jest arytmia istotnie obniżająca jakość życia pacjentów, zwiększającą częstość hospitalizacji oraz bezpośrednio powiązaną z negatywnym rokowaniem pacjentów, głównie z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi zabieg ablacji jest postępowaniem zalecanym w przypadku objawowego, napadowego, migotania przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) opornego na leczenie farmakologiczne (klasa zaleceń I). Strategię tę należy również rozważyć jako postępowanie pierwszego rzutu u objawowych pacjentów z udokumentowanym napadowym AF przed inicjacją terapii antyarytmicznej (klasa zaleceń IIb) [1, 2]. Zabieg ablacji AF, którego istotą jest izolacja elektryczna ujścia żył płucnych, jest relatywnie nową procedurą, podlegającą stałym modyfikacjom sprzętowym. Współcześnie najczęściej są wykorzystywane dwie odmienne technicznie procedury izolacji ujścia żył płucnych: krioabłacja balonowa oraz abłacja prądem częstotliwości radiowej (RF, radio frequency). Każda z opisywanych metod ma wady i zalety, związane z techniczną odmiennością zabiegu. Ablacja RF jest zabiegiem o protokole nieujednoliconym między ośrodkami, istotnie zależnym od doświadczenia zespołu i wymagającym zastosowania systemów mapowania elektroanatomicznego (przy ograniczonym wykorzystaniu fluoroskopii), dlatego też procedura ta jest dostępna w nielicznych ośrodkach. Natomiast krioabłacja balonowa ujścia żył płucnych wymaga dłuższego czasu fluoroskopii koniecznego do odpowiedniego upozycjonowania cewnika balonowego w obszarze ujścia żył płucnych, a jej skuteczność w dużym stopniu determinowana jest ich anatomią — zabieg jest prowadzony na podstawie drogowskazów anatomicznych, nie elektrofizjologicznych. Z kolei pozwala ona w stosunkowo prosty techniczny sposób wykonać okrężną izolację każdego z ujść żył płucnych, co skraca krzywą uczenia i zwiększa dostępność tej procedury.

Jak dotąd brakowało prospektywnych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo obydwu omówionych technik. *FIRE AND ICE* było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem typu *non-inferiority*, mającym na celu wykazanie, że technika krioabłacji balonowej nie jest mniej skuteczna od ablacji RF napadowego,

objawowego AF opornego na leczenie farmakologiczne (leki antyarytmiczne klasy I lub III lub beta-adrenolityki) [3]. Pierwszorzędownym złożonym punktem dotyczącym skuteczności były wystąpienie arytmii nadkomorowej (AF, trzepotanie przedsionków lub częstoskurcz przedsionkowy) i/lub konieczność zastosowania leków antyarytmicznych (klasy I lub III), i/lub powtórzenie zabiegu ablacji. Ocenę skuteczności zabiegu ablacji wykonywano po 90-dniowym zaślepieniu. Umownie często dochodzi wtedy do nawrotu arytmii wskutek odczynu zapalnego, niekompletnego procesu gojenia się tkanek objętych działaniem zabiegowym, a sam nawrót arytmii w tym czasie nie wiąże się z gorszym długotrwałym efektem zabiegu. W okresie zaślepienia nawroty arytmii mogły być leczone przy zastosowaniu leków antyarytmicznych (z wyjątkiem amiodaronu), kardiowersji elektrycznej lub ponownej ablacji (przy wykorzystaniu tej samej techniki, do której zrandomizowano danego pacjenta). Natomiast pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa zabiegu ablacji była kombinacja następujących działań niepożądanych: zgonu, udaru niedokrwiennego ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub przemijającego epizodu niedokrwiennego OUN (TIA, *transient ischemic attack*) lub innych poważnych działań niepożądanych związanych z zabiegiem (np. porażenie nerwu przeponowego, naczyniowe powikłania miejscowe). Ostatecznie do badania włączono 762 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy krioabłacji balonowej ( $n = 378$ ) lub ablacji RF ( $n = 384$ ). Obserwacja pacjentów trwała średnio 1,5 roku. Pierwszorzędowny złożony punkt końcowy dotyczący skuteczności wystąpił u 138 pacjentów poddanych krioabłacji balonowej oraz u 143 pacjentów poddanych ablacji RF (34,6% v. 35,9%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,96; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,76–1,22;  $p < 0,001$  — dla porównania *non-inferiority*). Natomiast pierwszorzędowny złożony punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa wystąpił u 40 chorych z grupy krioabłacji balonowej oraz u 51 pacjentów z grupy ablacji RF (10,2% v. 12,8%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,78; 95% CI: 0,52–1,18;  $p = 0,24$ ). Jedyna istotna różnica w zakresie powikłań między obiema technikami zabiegowymi dotyczyła częstości nieprzemijającego porażenia nerwu przeponowego (powikłania charakterystycznego dla zabiegu krioabłacji balonowej ze względu na bliskość anatomiczną prawego nerwu przeponowego i prawostronnych żył płucnych, wiążącego się z dusznością, kaszlem lub czkawką, zazwyczaj przemijającymi podczas dalszej obser-

wacji), który w momencie wypisu ze szpitala obserwowano u 10 pacjentów z grupy krioabłacji (2,7% v. 0,0%;  $p = 0,001$ ). Nie obserwowano istotnych różnic w częstości powikłań miejscowych związanych z dostępem naczyniowym w zakresie naczyń udowych (tętniak rzekomy, przetoka tętniczo-żylna, infekcja, krwiak, krwawienie) między obiema technikami (w grupie abłacji RF 4,3% pacjentów v. 1,9% pacjentów w grupie krioabłacji balonowej;  $p = 0,09$ ) mimo odmienności używanego sprzętu w obydwu technikach (większa średnica używanych cewników w przypadku krioabłacji balonowej). W pogłębionej analizie zwracał uwagę również istotnie krótszy czas samej procedury abłacji w przypadku wykorzystania techniki krioabłacji balonowej ( $124,4 \pm 39,0$  min v.  $140,9 \pm 54,9$  min;  $p < 0,001$ ), jednak procedura ta wiązała się z koniecznością zastosowania nieco dłuższego czasu fluoroskopii w trakcie samego zabiegu ( $21,7 \pm 13,9$  min v.  $16,6 \pm 17,8$  min;  $p < 0,001$ ). Jednym z istotnych zastrzeżeń merytorycznych omawianego badania może być to, że wykorzystywano w nim techniki starszej i nowszej generacji, zarówno w zakresie abłacji RF, jak i krioabłacji balonowej. Niemniej pierwotnie badanie nie zostało zaplanowane w celu porównania skuteczności sprzętu określonej generacji, dlatego też wyciąganie jakichkolwiek wniosków z tym związanych mogłoby być nadużyciem. Ostatecznie w badaniu *FIRE AND ICE* udokumentowano, że krioabłacja balonowa napadowego, opornego na leczenie farmakologiczne AF jest metodą równoważną do izolacji żył płucnych z wykorzystaniem prądu RF, zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa samego zabiegu. Co ważne, wyniki te są spójne z wcześniejszymi obserwacjami z dużych nierandomizowanych rejestrów klinicznych [4] i metaanaliz [5].

W innym wieloośrodkowym badaniu obserwacyjnym autorstwa Squary i wsp. [6] porównano skuteczność oraz częstość nawrotów AF między dwiema technikami abłacji AF wykorzystującymi najnowsze dostępne generacje sprzętu: abłacji RF z systemem monitorowania siły kontaktu cewnika abłacyjnego (*contact force-guided radiofrequency ablation*) oraz krioabłacji balonowej drugiej generacji (Arctic Front Advance™ Cardiac CryoAblation Catheter, Medtronic), posiadających zmodyfikowany, znacznie poszerzony obszar kontaktu balonu abłacyjnego podczas jego inflacji z tkankami przedsionka i ujścia żył płucnych. Badaniem objęto 376 pacjentów z napadowym, opornym na farmakoterapię AF z 4 europejskich ośrodków: 198 chorych poddano abłacji RF, 178 zaś — krioabłacji balonowej. Obydwie techniki nie różniły się istotnie w zakresie bezpieczeństwa, powikłania wystąpiły u podobnego odsetka pacjentów poddanych tym procedurom (7,1% w grupie abłacji RF v. 7,3% w grupie krioabłacji;  $p = 0,93$ ), przy czym porażenie nerwu przeponowego wystąpiło tylko w grupie krioabłacyjnej (5,6% v. 0,0%;  $p = 0,001$ ), natomiast ciężkie, niezakończone zgonem powikłania (powikłania zatorowe, tamponada serca, uszkodzenie przetyku) obserwowano wyłącznie w grupie abłacji RF (2,5% v. 0,0%;  $p = 0,03$ ). W omawianym badaniu

obydwie techniki abłacji nie różniły się istotnie częstością nawrotów AF w 18-miesięcznej obserwacji (76% w grupie abłacji RF v. 73,3% w grupie krioabłacji balonowej;  $p = 0,63$ ). Ponadto zwraca uwagę istotnie krótszy czas samej procedury w przypadku krioabłacji balonowej ( $109,6 \pm 40,0$  min v.  $122,5 \pm 40,7$  min;  $p = 0,003$ ) przy braku istotnych różnic w czasie fluoroskopii ( $17,6 \pm 11,0$  v.  $19,3 \pm 8,2$ ;  $p = 0,1$ ) oraz ekspozycji na promieniowanie X ( $4853 \pm 5069$  v.  $4273 \pm 2934$  cGy/cm<sup>2</sup>;  $p = 0,22$ ).

Innowacyjne podejście badawcze zaprezentowali brytyjscy autorzy w randomizowanym badaniu *The Cryo Versus RF Trial*, w którym porównywali skuteczność trzech strategii abłacji AF [7]. Do badania włączono 237 pacjentów z napadowym AF opornym na farmakoterapię, których losowo przydzielono do jednej z 3 grup terapeutycznych: krioabłacji balonowej ( $n = 79$ ), abłacji RF ( $n = 79$ ) lub procedury łączącej abłację RF z 2 aplikacjami krioabłacyjnymi każdego z ujścia żył płucnych ( $n = 79$ ) [7]. Skuteczność zabiegu abłacji, zdefiniowaną jako brak nawrotów arytmii przy jednoczesnym braku stosowania leków antyarytmicznych w okresie rocznej obserwacji, obserwowano u odpowiednio 47%, 67% i 76% pacjentów z poszczególnych grup. Zabieg krioabłacji balonowej, a także procedura złożona z abłacji RF i krioabłacji okazały się znacznie skuteczniejsze w porównaniu z klasyczną abłacją RF ( $p < 0,001$ ). Natomiast procedura łącząca abłację RF z dodatkowymi aplikacjami krioabłacyjnymi ujść żył płucnych nie wpływała w dużym stopniu na redukcję częstości nawrotów AF względem izolowanej procedury krioabłacji balonowej ( $p = 0,22$ ). Ponadto nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania powikłań w poszczególnych grupach (odpowiednio krioabłacja, abłacja RF oraz strategia łącząca RF z krioabłacją: 5,1% v. 5,2% v. 3,8%). Autorzy we wnioskach podkreślają, że obecnie, ze względu na dłuższy czas zabiegu oraz fluoroskopii i jednoczesny brak istotnego wpływu tej strategii na redukcję częstości nawrotów AF, strategia łącząca zabieg abłacji RF z następczymi aplikacjami krioabłacyjnymi nie pozwala uważać tej strategii terapeutycznej za uzasadnioną [7].

**W świetle wyników obecnie dostępnych badań obie strategie zabiegowego leczenia objawowego, opornego na leczenie farmakologiczne, napadowego AF wydają się podobnymi metodami zarówno w zakresie ich skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Wybór techniki abłacyjnej powinien zatem być oparty na lokalnej dostępności danej metody, analizie kosztów procedury, jak również preferencjach oraz doświadczeniu danego ośrodka w konkretnej technice abłacji AF. Krótsza krzywa uczenia i bardziej jednorodny wyniki niezależnie od indywidualnej anatomii ujść żył płucnych [8], jak również mniejsza pracochłonność zabiegu stanowią silne strony techniki krioabłacyjnej.**

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Members A.F., Camm A.J., Lip G.Y.H. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
2. Members 2011 Writing Group; Wann L.S., Curtis A.B., January C.T. i wsp. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline). *Circulation* 2011; 123: 104–123.
3. Kuck K.-H., Brugada J., Fürnkranz A. i wsp. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2235–2245.
4. Schmidt M., Dorwarth U., Andresen D. i wsp. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2014; 25: 1–7.
5. Cheng X., Hu Q., Zhou C. i wsp. The long-term efficacy of cryoballoon vs irrigated radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2015; 181: 297–302.
6. Squara F., Zhao A., Marijon E. i wsp. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace* 2015; 17: 718–724.
7. Hunter R.J., Baker V., Finlay M.C. i wsp. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (The cryo versus RF trial). *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015; 26: 1307–1314.
8. Khoueiry Z., Albenque J.-P., Providencia R. i wsp. Outcomes after cryoablation vs. radiofrequency in patients with paroxysmal atrial fibrillation: impact of pulmonary veins anatomy. *Europace* 2016; 18: 1343–1351.