

Ablazione della fibrillazione atriale

Giuseppe Sgarito

Aritmologia Interventistica, UOC Cardiologia, ARNAS Ospedale Civico, Palermo

Introduzione

In caso di fibrillazione atriale (FA) non controllata dalla terapia medica per mancanza di efficacia o scarsa tollerabilità, si può ricorrere all'ablazione transcateretere, procedura che è però associata al rischio di eventi periprocedurali (tromboembolici ed emorragici) e richiede quindi una particolare attenzione alla terapia anticoagulante sistemica [1].

In questo contesto clinico dabigatran può rappresentare una valida opzione terapeutica per garantire un'adeguata protezione del paziente durante la procedura di ablazione, come dimostrato dai risultati dello studio RE-CIRCUIT, un trial randomizzato, multicentrico, in aperto, con valutazione degli endpoint in cieco, che ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento ininterrotto con dabigatran, 150 mg 2 volte/die (bid), rispetto a warfarin (INR 2-3) in 635 pazienti con FA non valvolare sottoposti ad ablazione. I risultati dello studio hanno dimostrato che l'incidenza di eventi emorragici maggiori (MBE) durante l'ablazione e fino a 8 settimane dopo era significativamente inferiore nei pazienti in trattamento con dabigatran, supportandone l'utiliz-

zo preferenziale rispetto a warfarin nei pazienti con FA sottoposti ad ablazione [2].

Rispetto agli altri nuovi anticoagulanti orali (NOAC), dabigatran presenta inoltre il vantaggio della disponibilità di un antidoto specifico (idracizumab) in grado di annullare l'effetto anticoagulante in modo immediato e completo [2].

Un altro potenziale vantaggio di dabigatran è il possibile effetto trombolitico, che ne rende l'impiego particolarmente indicato nei pazienti con trombi endoauricolari. Lo sviluppo di trombi a livello dell'auricola è un evento avverso comune nei pazienti con FA non sottoposti ad adeguata terapia anticoagulante. La prevalenza di tale complicanza nei pazienti con FA varia tra lo 0,5 e il 14%, a seconda dello stato coagulativo e del punteggio CHA₂DS₂-VASc. I pazienti con trombi endoauricolari sono esposti a un rischio estremamente elevato di eventi tromboembolici, la cui frequenza annuale raggiunge il 14%, occorre di conseguenza una particolare attenzione nella scelta dei farmaci anticoagulanti. È stato osservato che la prevalenza di trombi endocardiaci nei pazienti con FA o flutter atriale in terapia con dabigatran è inferiore rispetto ai pazienti trattati con antagonisti della vitamina K (VKA) [3].

Situazione clinica iniziale

Il paziente, 71 anni, in terapia per ipertensione, con funzione renale lievemente compromessa [nefropatia cronica stadio 2 (GFR 60 ml/min/1,73 m²)], storia pluriennale di FA parossistica fortemente sintomatica

Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Sgarito

e-mail: giuseppesgarito@gmail.com

Accettato: 30/07/2018 – Pubblicato online: 20/09/2018

© 2018 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/

(EHRA classe III) e resistente ai farmaci antiaritmici (testati flecainide, sotalolo e amiodarone), nel settembre 2015 era stato sottoposto a rivascularizzazione (PCI + DES su CDx-MO1, PCI + DES su Cx, PCI + DES di TC) per cardiopatia ischemica (STEMI inferiore) [all'ecocardiogramma VS lievemente ipertrofico con frazione di eiezione 52%, AS lievemente ingrandito; punteggio CHA₂DS₂-VASc 3]. In terapia con atorvastatina 40 mg, dabigatran 150 mg bid, sotalolo 40 mg tid, clopidogrel 75 mg, furosemide 25 mg, irbesartan 150 mg, pantoprazolo 20 mg, presentava allergia all'acido acetilsalicilico, allungamento dell'intervallo QT con amiodarone, intolleranza a flecainide, scarsa *compliance* alla terapia con warfarin.

Sette mesi dopo l'angioplastica percutanea (aprile 2016) veniva sottoposto a procedura di crio-ablazione (criopallone 28 mm e catetere Achieve), con isolamento di 4 vene polmonari. Durante la procedura, il profilo di temperatura esofagea si era mantenuto nei range di normalità; da segnalare il

raggiungimento di temperature estremamente basse (-60 °C) durante l'applicazione di crioenergia in vena polmonare inferiore sinistra (LIPV), occlusa distalmente all'ostio (**Figura 1**).

La procedura era eseguita in dabigatran, sospendendo la somministrazione la mattina dell'intervento (attualmente, alla luce dei dati del trial RE-CIRCUIT, la somministrazione di dabigatran non sarebbe stata sospesa).

Il paziente non sviluppava nessuna complicanza in acuto; dal giorno dopo la procedura presentava tuttavia emottisi di lieve entità, che determinava una riduzione dei livelli di emoglobina di 1 g/dl a 48 ore dalla procedura.

Approccio terapeutico

Nel timore di un'emorragia intraparenchimale, venivano eseguite broncoscopia e TAC, entrambe negative. Si decideva quindi di sospendere dabiga-

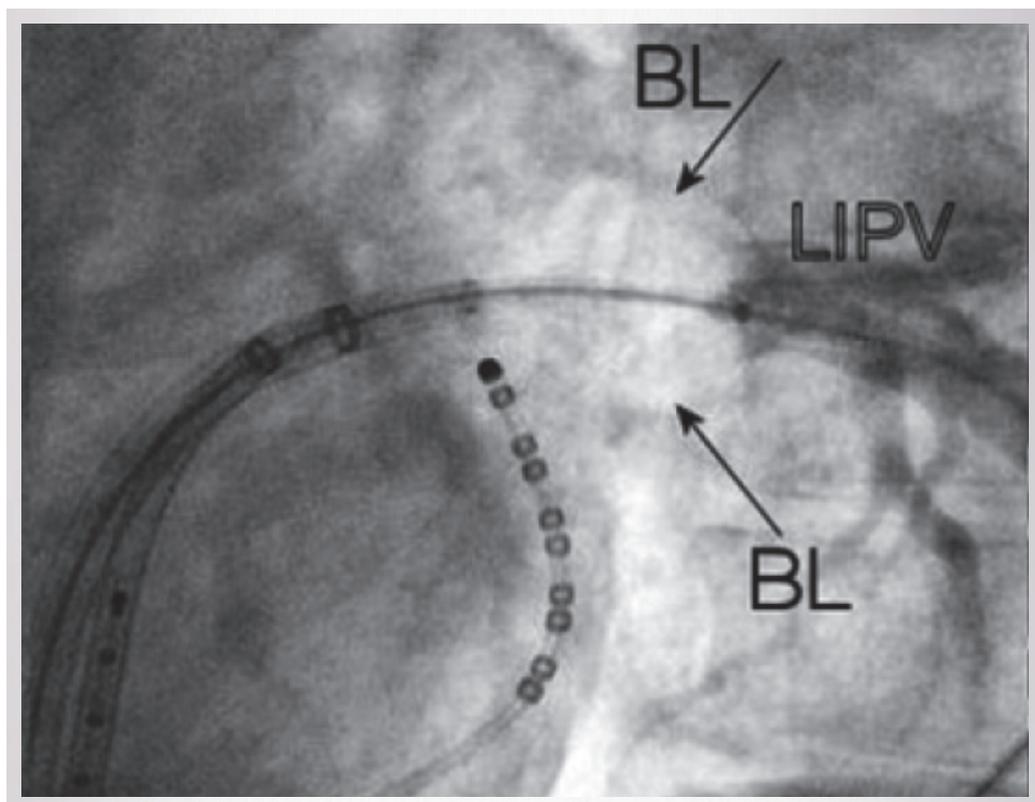


Figura 1. Procedura di crio-ablazione.

tran (all'epoca della complicanza non disponevamo dell'antidoto nel nostro ospedale) e di somministrare enoxaparina 6000 UI bid, ottenendo la risoluzione del quadro dopo circa 10 giorni.

Alla dimissione veniva quindi ripristinata la terapia con dabigatran 150 mg bid, associato ad atorvastatina 40 mg, sotalolo 40 mg tid, clopidogrel 75 mg, furosemide 25 mg, irbesartan 150 mg, pantoprazolo 40 mg. Dopo sei mesi dalla procedura di ablazione (ottobre 2016), il cardiologo di un altro Centro riduceva la posologia di dabigatran a 110 mg bid basando la sua decisione su:

- l'opportunità di proseguire la terapia con clopidogrel, vista l'anamnesi di PCI multiple con stent anche su TC,
- l'assenza di recidive aritmiche dopo il periodo di *blanking*,
- il lieve peggioramento della funzione renale (nefropatia cronica stadio 3, GFR 50 ml/min/1,73 m²).

Otto mesi dopo l'ablazione (dicembre 2016) il paziente veniva nuovamente ricoverato per una recidiva aritmica (flutter atriale atipico persistente) e schedato per una nuova ablazione, tuttavia non eseguita per il riscontro all'ecocardio trans-esofageo (TEE) preprocedurale di un trombo a stampo che occupava il terzo medio-distale dell'auricola sinistra (PW Doppler 25 cm/sec). In assenza di raccomandazioni ufficiali sulla migliore strategia terapeutica in pazienti con trombosi atriale/auricolare in terapia con dabigatran, si iniziava terapia con warfarin embricata con eparina a basso peso molecolare (LMWH), che tuttavia si dimostrava inefficace nonostante il mantenimento di valori INR adeguati (sempre > 2,8): al controllo dopo 8 settimane la trombosi endoauricolare risultava sostanzialmente invariata. Si decideva allora di ripristinare la terapia con dabigatran 150 mg sfruttando il potenziale effetto trombolitico del farmaco e di interrompere clopidogrel. Il controllo TEE a 8 settimane evidenziava la risoluzione della trombosi. La funzionalità renale risultava invariata (GFR 45-50 ml/min/1,73 m²).

Il paziente veniva successivamente sottoposto a nuova procedura di ablazione per comparsa di flutter atriale sinistro *roof-dependent*. Al follow-up non

si riscontravano recidive aritmiche o sanguinamenti e la funzione renale risultava stabile.

Discussione

Il caso clinico presentato descrive la pratica clinica comune antecedente alla pubblicazione dei risultati dello studio RE-CIRCUIT, che supportano l'esecuzione della procedura di ablazione della FA senza interrompere la terapia anticoagulante in atto con dabigatran [2], e che sono stati recentemente recepiti dal documento di consenso internazionale HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE (*Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología*) [1]. In base alle attuali raccomandazioni, la terapia in atto con dabigatran non dovrebbe essere sospesa nemmeno il giorno della procedura, per garantire un'adeguata protezione del paziente dal rischio trombotico peri-procedurale (**Figura 2**) [1].

Il caso clinico presentato evidenzia anche la potenziale efficacia di dabigatran in termini di risoluzione dei trombi endoauricolari nei pazienti con FA, per i quali il trattamento attualmente raccomandato è il *bridging* con LMWH e l'inizio della terapia anticoagulante orale con VKA per almeno 3 settimane (range INR 2,0-3,0), che tuttavia può risultare inefficace (come nel caso descritto). Una possibile alternativa è l'impiego di NOAC (dabigatran, rivaroxaban o apixaban), già raccomandati dalle attuali linee guida per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con FA non valvolare sulla base dell'efficacia e della sicurezza simili o superiori rispetto ai VKA, con il vantaggio di una maggiore maneggevolezza della terapia [3].

Sebbene le proprietà farmacologiche di dabigatran (meccanismo d'azione specifico, breve emivita) ne suggeriscano un potenziale effetto trombolitico, la possibile efficacia del farmaco nei pazienti con trombi endoauricolari è supportata per il momento dalla descrizione di singoli casi clinici, nei quali l'impiego di dabigatran ha consentito di ottenere la risoluzione

Figura 2. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: raccomandazioni per la terapia anticoagulante prima, durante e dopo l'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale (FA) (modificata da [1]). COR, classe di raccomandazione; EO, opinione degli esperti; LOE, livello di evidenza; NR, non randomizzato

Pre-ablazione
Nei pazienti che si sottopongono ad ablazione transcateretere di FA e che sono in terapia anticoagulante con warfarin o dabigatran, si consiglia di eseguire la procedura di ablazione senza interrompere warfarin o dabigatran. (COR I; LOE A)
Durante l'ablazione
Eparina dovrebbe essere somministrata prima o immediatamente dopo la puntura transettale durante la procedura di ablazione transcateretere della FA con l'obiettivo di raggiungere e mantenere un ACT di almeno 300 secondi. (COR I; LOE B-NR)
Post-ablazione
La terapia anticoagulante sistemica con warfarin o NOAC è consigliata per almeno 2 mesi dopo l'ablazione transcateretere della FA. (COR I; LOE C-EO)

ne del trombo: in particolare in due pazienti la risoluzione del trombo è stata ottenuta dopo *switch* da warfarin a dabigatran, mentre in altri tre pazienti non ancora in terapia anticoagulante la risoluzione del trombo è stata ottenuta rispettivamente dopo 19, 25 e 27 giorni di terapia con dabigatran [3].

Lo studio RE-LATED AF-AFNET 7, attualmente in corso, potrà confermare questi risultati, dimostrando l'azione trombolitica più rapida e completa di dabigatran rispetto a warfarin in pazienti con FA e trombi endoauricolari [3].

Disclosure

Questa pubblicazione è stata resa possibile grazie a un grant non condizionante di Boehringer Ingelheim.

Il dott. G. Sgarito dichiara di aver ricevuto un grant in qualità di relatore da Boehringer Ingelheim.

Conclusioni

Le proprietà farmacologiche di dabigatran, unitamente al profilo di efficacia e sicurezza emerso dai trial clinici, ne supportano l'impiego sia nei pazienti sottoposti ad ablazione della FA sia in quelli con trombi endoauricolari, nei quali può migliorare l'outcome clinico come dimostrato dal caso clinico presentato.

Bibliografia

1. Calkins H, Gerhard Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Hearth Rythm* 2017. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012 b
2. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP et al. Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1627-36.
3. Ferner M, Wachtlin D, Konrad T et al. Rationale and design of the RE-LATED AF--AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Ap-pendage Thrombus--Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2016 Jan;105(1):29-36.