

Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II

Dr. Cem Korucu, Dr. İbrahim Etem Dural

Hazırlayanlar: Dr. Cem Korucu, Dr. İbrahim Etem Dural

Çalışmanın Adı:

Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II

Link:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405500X21001961?via%3Dihub>

Giriş:

Pulsed Field Ablasyon (PFA), diğer tüm ablasyon yöntemlerinden farklı olarak miyokard dokusunun selektif olarak ablasyonunu sağlayan nontermal yeni bir yöntemdir.

PFA, hücre zarında irreversible nano ölçekli gözenekler oluşturmak için ultra hızlı (mikrodan nanosaniyeye) elektrik akımının uygulanması ve hücre membran stabilizasyonunun bozulup hücrenin nekroza gitmesini sağlar. Bu yöntemde elektroporasyon denmektedir. PFA'nın miyokard dokusuna selektivitesi membran parçalanma eğiliminin (elektroporasyon) dokular arasında farklılık göstermesine dayanır. Doku nekrozu için eşik değeri, miyokard dokusu için kan damarları veya sinir lifleri gibi diğer dokulara göre daha düşüktür. AF ablasyonu için PFA ile ilgili en önemli sorular, bu yeni, nontermal ablatif mekanizmanın, klinik başarısı ve muhtemel riskleri ve komplikasyonlarıdır.

Amaç:

Bu makalede, dizaynı hemen hemen aynı 3 çalışmadan elde edilen veriler bir arada sunulması amaçlanmıştır.

- IMPULSE- A Safety and Feasibility Study of the IOWA Approach Endocardial Ablation System to Treat Atrial Fibrillation
- PEFCAT - A Safety and Feasibility Study of the FARAPULSE Endocardial Ablation System to Treat Paroxysmal Atrial Fibrillation
- PEFCAT II - Expanded Safety and Feasibility Study of the FARAPULSE Endocardial Multi Ablation System to Treat Paroxysmal Atrial Fibrillation

Metod:

IMPULSE, PEFCAT ve PEFCAT II çalışmaları 2 merkezli, prospektif, tek kollu güvenlik ve etkinlik çalışmalarıdır. Toplam kohort IMPULSE, PEFCAT ve PEFCAT-II çalışmalarının hastalarından oluşmaktadır.

IMPULSE ve PEFCAT çalışmaları Paroksizmal AFTedavisi için PFA'nın insanlarda kullanımını ve pulmoner ven izolasyonu (PVI) için kablolu, tek atış tipi çok elektrotlu PFA kateterinin kullanımını araştırmıştır. PEFCAT II çalışması ise PVI için aynı kateteri kullanırken, aynı zamanda kavotriküspid isthmus (KTI) bağımlı atriyal flutterde (AFI) PFA kateteriyle etkisini araştırmıştır.

IMPULSE, PEFCAT ve PEFCAT-II çalışmalarının popülasyonunu en az bir adet antiaritmik ilaca dirençli paroksizmal AF'si olan hastalar oluşturmaktadır.

Ablasyon Sistemi

Sistem 4 bileşenden oluşmaktadır;

1. Birden fazla kanal üzerinden yüksek voltajlı, yüksek frekanslı akım ileten özel bir PFA jeneratörü (Farastar, Farapulse, Menlo Park, California)
2. 12-F çok elektrotlu PFA kateteri (Farawave, Farapulse)
3. 12-F yönlendirilebilir fokal PFA kateteri (Faraflex, Farapulse)
4. 13-F yönlendirilebilir sheath (Faradrive, Farapulse)

PFA jeneratörünün ablasyon dalga biçimi her hastada programlanan pulsed parametreleriyle sınırlandırılmıştır. Çalışmada dört farklı dalga formu kullanılmıştır ve her uygulama için atış sayısı 4 ila 10 arasında değişmiştir.

PVI için "tek atışlı" çok elektrotlu PFA kateteri kullanılmıştır. Bu kateter, spline başına 4 elektrot içeren 5 spline'den oluşur ve ilaveten elektrogram (EGM) kaydı veya 3 boyutlu haritalama için 1 elektrot mevcuttur. PFA jeneratörüyle geri dönüşü olmayan elektroporasyon kullanarak dokuyu yok eden bir elektrik alanı oluşturulmuştur.

Kateterin şekli, kateterin sapı üzerindeki kaydırma mekanizmasının manipülasyonu yoluyla değiştirilebilmektedir. Kateterin çapı tamamen açılmış "çiçek" konfigürasyonunda ölçülür ve 2 boyutu (31 veya 35 mm) mevcuttur. Enerji, tüm elektrotlar aracılığıyla özel bir sırayla iletilmektedir. PEFCAT II çalışmasında ise PFA ile CTI ablasyonu fokal PFA kateteri ile yapılmıştır. Bu kateter, spline başına 4 elektrot içeren 4 spline'dan oluşur ve küçük sepet benzeri bir şekle dönüştürülebilmektedir.

Jeneratörle birlikte kullanıldığında elektrotlar, PFA'yı istenen dokuya iletmekte, ayrıca tedavi uygulanmadığında intrakardiyak elektrogram analizine ve 3 boyutlu haritalamaya olanak tanımaktadır.

Prosedür: Çalışmalarda, önce tüm hastaların sol atriyum boyutunu ve pulmoner venlerin (PV) anatomisini değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi (BT) incelenmiştir.

İlk IMPULSE vakalarında genel anestezi monofazik bir dalga formu kullanılmıştır. Bifazik prosedürlerin ilki hariç tümü bilinçli sedasyon ve PFA uygulamalarıyla senkronize propofol bolusu ile gerçekleştirilmiştir. İşlemler kesintisiz oral antikoagülasyon ile gerçekleştirilmiştir. İşlem sırasında veya işlem öncesinde BT veya intrakardiyak ekokardiyografi kullanılarak sol atriyal trombüs dışlanmıştır. İşlem sırasında frenik sinir fonksiyonundaki değişiklikleri gözlemlemek için ablasyon öncesi ve sonrası diyafram hareketleri değerlendirilmiştir. PFA'nın nontermal yapısı nedeniyle özofagus sıcaklığı izlenmesi kullanılmamıştır.

Tek bir transeptal ponksiyon yapılarak 8,5-F kılıf, sol atriyumda 13-F PFA kılıfı ile değiştirilmiş veya doğrudan PFA kılıfıyla transeptal ponksiyon yapılmıştır. Ablasyondan önce ve işlem boyunca aktive pıhtılaşma süresinin 300 saniye olması için boluslar ve sürekli infüzyonlar halinde intravenöz heparin uygulanmıştır. Her bir pulmoner veni kanüle etmek için 0,035 inçlik, 180 cm'lik ekstra sert, düz bir kılavuz tel kullanılmış ve bunun üzerine çoklu elektrotlu PFA kateteri yerleştirilmiştir. Kateter her bir pulmoner venin antrumunda olacak pozisyona getirilmiştir. Antral kateter konumlandırma seviyesi ekokardiyografik görüntüleme ve floroskopi ile izlenmiştir. Ortak PV anatomisine sahip hastalar, biri üst dalda vebiri alt dalda kılavuz tel ile olmak üzere 2 set ablasyon ile ortak antrum seviyesinde ablate edilmiştir.

Tedavi edilen venin izolasyonu, PFA'nın her bir spline'ındaki haritalama elektrotları ile belirlenmiştir. Tüm venler ablate edildikten sonra, PV izolasyonunu doğrulamak ve her lezyon setinin izolasyon seviyesini görselleştirmek için 3 boyutlu bir voltaj haritası oluşturulmuştur. Son PFA uygulamasının dairesel bir haritalama kateteri (Lasso, Biosense Webster, Irvine, California) ile yapılmasının ardından 20 dakikalık bir bekleme süresinin ardından giriş veya çıkış bloğu doğrulanmıştır. PEFCAT II çalışmasında PFA ile CTI tedavisi için fokal PFA kateteri, PFA kılıfı aracılığıyla sağ atriyuma yerleştirilmiştir. Floroskopik, elektroanatomik ve ekokardiyografik görseller yardımıyla kateter pozisyonuna manevra yapılmış ve blok gözlenene kadar tedavi uygulanmıştır.

Takip Protokolü: Hastalara 30 gün, 75 gün (PEFCAT ve PEFCAT II çalışmaları), 90 gün (IMPULSE çalışması), 6 ay ve 12 ayda kontrol ziyaretleri yapılmıştır. Hastalar her ziyarette aritmi nüksü ve antiaritmik ilaç kullanımı açısından değerlendirilmiştir. 75. günde tekrar pulmoner stenoz açısından BT/MRI ile sol atriyum ve pulmoner ven anatomisi değerlendirilmiştir. 90 günlük kör dönemde hastalar tekrar yeniden haritalanmıştır. Bulunan PV yeniden bağlantıları, araştırmacının takdirine bağlı olarak PFA veya ticari olarak temin edilebilen bir irrihasyonlu radyofrekans ablasyon kateteri ile yeniden izole edilmiştir. Körleme döneminde antiaritmik ilaçlara izin verildi ancak klinik olarak belirtilmediği sürece 90. günden sonra kesilmesi önerilmiştir.

Sonlanım Noktaları: Çalışmanın birincil son noktaları cihaz veya prosedürle ilgili erken ve geç başlangıçlı ciddi advers olayların görülme sıklığını içermektedir. Olaylar arasında ölüm, miyokard enfarktüsü, kalıcı diyafram felci, inme veya transient iskemik atak (TIA), periferik veya organ tromboembolizmi, perikardit, kalp tamponadı veya perforasyonu veya 7 gün (IMPULSE çalışması) veya 30 gün içinde kalp bloğu yer almaktadır. Takip sırasında herhangi bir zamanda PV stenozu (çapta başlangıça göre >%70 azalma) ve atriyözofageal fistül birincil sonlanıma dahil edilmiştir. 90 günlük körleme periyodundan sonra ek ablasyon uygulanan hastalar terapötik başarısızlık olarak kabul edilmiştir.

Bulgular:

Sırasıyla ilk 15 ve sonraki 106 hastada monofazik veya bifazik PFA dalga formları kullanılmıştır. Tüm monofazik ve ilk bifazik PFA genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir; geri kalan 105 hasta bifazik prosedürde bilinçli sedasyon kullanılmıştır.

Monofazik PFA ile ablasyon uygulanan 15 hasta, erken bifazik PFA dalga formları (PFA-EO) ile ablasyon uygulanan 57 hasta ve optimize edilmiş bifazik PFA dalga formu ile ablasyon uygulananlar ise 49 hastadır. PFA uygulamalarının mikrosaniye doğasıyla tutarlı olarak, ablasyon lezyonlarının iletildiği kümülatif süre hasta başına 3 dakikayı aşmamıştır.

PFA uygulamaları sırasında aşağıdakilerden hiçbiri gelişmemiştir.

1. "arklanma"yı düşündüren dalga biçimi süreksizlikleri
2. ventriküler taşiaritmiler
3. 12 derivasyonlu elektrokardiyografide önemli repolarizasyon anormallikleri

Birincil Sonuçlar: Tam elektriksel PV izolasyonunun birincil etkinlik son noktasına hastaların %100'ünde ulaşılmıştır. Hedeflenen 475 PV'nin tamamı elektriksel olarak izole edilmiştir. PV başına ortalama $7,2 \pm 2,2$ ablasyon lezyonu ve hasta başına $28,1 \pm 8,5$ lezyon uygulanmıştır. Tüm PV'ler ilk 1 veya 2 uygulamada akut olarak izole edilmiştir. Bekleme süresi sırasında veya provokatif adenozin testi sırasında PV'nin rekonneksiyon gözlenmemiştir. Birincil güvenlik sonlamıö noktası hastaların %2,5'inde meydana gelmiştir. 2 hastada perikardiyal efüzyon oluşmuştur.

İkincil Sonuçlar: Toplam 121 hastanın 110'una (%90,9) indeks prosedürünü takiben ortalama $93,0 \pm 30,1$ günde PV yeniden haritalaması uygulanmıştır. Kohortun tamamında 429 PV'nin 364'ünde (%84,8) ve 110 hastanın 71'inde (%64,5) kalıcı PVI

gözlenmiştir. CTI ablasyonu alan hastalar için fokal PFA ile yeniden haritalama 3 hastanın 2'sinde kalıcı CTI bloğunu ortaya çıkarmıştır.

İndeks PFA işleminden sonra 38 hastaya işlemden ortalama $4,9 \pm 1,9$ gün sonra özofagus hasarının değerlendirilmesi için EGD uygulanmıştır ve hiçbirinde özofagus lezyonu gözlenmemiştir. TIA öyküsü olan ve TIA sonrası ablasyon yaşayan bir hastada, akut lezyonun göstergesi olan difüzyon MR pozitifliği görülmüştür. Bu hastada işlemden 1 gün sonra çok kısa süreli disfazi bildirmiştir. PV stenozu vakası hiç görülmemiştir.

Sonuç:

Paroksizmal AF hastalarında çiçek veya sepet PFA kateteri ile PVI güvenli, etkili, dayanıklı ve tekrarlayan atriyal aritmilerden yüksek oranda kurtaran bir yöntem olarak saptanmıştır.

Bu çalışma, çok sayıda hastada ($n = 110$) ilk 2 ile 3 ay arasında yapılan invazif yeniden haritalamada, tüm PFA kohortunda PV'lerin %84,8'inin (hastaların %64,5'i) kalıcı PVI'ya sahip olduğunu ve gruplar arasında minimum fark olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ancak en gelişmiş yöntem olan PFA-OW için, PV'ler için %96,0'lık PVI dayanıklılık oranı (hastaların %84,1'i), daha önce bildirilenden önemli ölçüde daha yüksektir. Kateter konumlandırmayı kolaylaştırmak için ekokardiyografi kullanıldığında, kalıcı PVI oranı %98,2 ye yükselmiş olup kalıcılık ekokardiyografi ile kombine edildiğinde en yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmadan önce, PFA'lı kalıcı PVI'nın termal ablasyonla aynı sonuçları verip vermeyeceği açık bir soruydu. Ancak PFA dayanıklılığı gerçekten de klinik başarıya dönüştü. Kaplan-Meier tahminleri AF'den kurtulmak veya herhangi bir atriyal aritmiden kurtulmak içinsırasıyla %81,1 ve %78,5 dir. 100'den fazla hastada ve 5 operatörde, ortalama prosedür süreleri yalnızca $96,2 \pm 30,3$ dakikadır ve buna PVI sonrası 20 dakikalık voltaj haritalama süresi de dahil edilmiştir. Bunlar diğer teknolojilerdeki prosedür sürelerinden daha hızlıdır. Operatör deneyiminin artması ve haritalamanın ortadan kaldırılmasıyla prosedür sürelerinin daha da iyileşmesi beklenmektedir.

PFA'nın birincil yan etki oranı %2,5 idi ve yalnızca 3 birincil güvenlik olayından oluşmaktadır: bir kalp tamponadı, bir perikardiyal efüzyon ve bir vasküler hematom.

Takip sırasında atriyoözofageal fistül, frenik sinir felci, PV stenozu veya felç gibi başka önemli güvenlik olayları yaşanmamıştır. PFA'nın en önemli özelliği, yemek borusu ve frenik sinir gibi komşu dokuyu korurken miyokardiyal dokuyu seçici olarak ablasyon yapabilme yeteneğidir. Bunun nedeni, gerekli enerji eşiklerinin doku spesifik olması ve ilaveten miyokardiyal hücre nekrozunu indükleyen PFA değeri herhangi bir doku tipi arasında en düşük değere sahiptir.

Ayrıca 38 hastaya özofagogastroskopi yapılmıştır ve herhangi bir özofagus lezyonu ortaya çıkmamıştır. İşlemler sırasında hiçbir hastaya özofagus koruması veya deviasyon cihazı verilmediğini belirtmek önemlidir. Bu bulgular, PFA'nın domuz özofagus dokusuna doğrudan uygulanması durumunda özofagus yapısında ne büyük ölçüde ne de mikroskopik olarak hiçbir kronik değişiklik olmadığını gösteren klinik öncesi çalışmalarla tutarlıdır. İlaveten herhangi bir hastada frenik sinir parezisi veya felci gelişmemiştir. Ayrıca PFA yapılan hiçbir hastada PV stenozu görülmemiştir.

Referans olarak, frenik sinir felci, müdahale gerektiren PV stenozu ve radyofrekans ablasyonu ve kriyobalon ile inme veya TIA oranlarının sırasıyla %0,4, %0,29 ve %0,94 olduğunu ve bu çalışmada tedavi edilen 100'den fazla hasta göz önüne alındığında bunların hiçbirinin yaşanmadığını bilmek PFA ile ilgili güvenlik endişelerinin çoğunu büyük ölçüde giderecektir. Elbette yalnızca çok daha büyük çalışmalar ($n = >1.000$) daha nadir, beklenmeyen güvenlik sorunlarını ortaya çıkarabilir.

Yorum:

Paroksizmal AF hastalarında "tek atışlık" PFA kateteri ile PVI Kateter mükemmel kalıcılık sağlar ve yüksek oranda güvenilirdir. Bu çalışmada gözlemlenen olumlu bulguları doğrulamak için PFA'yı diğer ablasyon enerji kaynaklarıyla karşılaştıran çok merkezli, randomize çalışmalar gereklidir.