



## Pulzní pole – elektroporace: nová naděje na zvýšení efektivity a bezpečnosti katetrizačních ablací nejenom fibrilace síní?

**Petr Neužil**

Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Fibrilace síní (FS) je v celkovém počtu provedených katetrizačních ablací nejčastější indikací k tomuto výkonu jak celosvětově, tak podle registru České asociace pro srdeční rytmus i v rámci České republiky. Ačkoliv narůstající trend výskytu FS v běžné populaci (1) by vyžadoval výrazné zvýšení počtu provedených katetrizačních ablací z této indikace, nemocní s touto diagnózou jsou často léčeni konzervativní, tedy farmakologickou cestou. Její efektivita je výrazně nižší ve smyslu udržení sinusového rytmu (2, 3), nehledě na nutnost dlouhodobé antikoagulační léčby, která je opět dalším úskalím optimálního přístupu k léčbě těchto nemocných (4, 5). Ačkoliv se tedy bezpečnost a efektivita provádění katetrizačních ablací v posledních letech výrazně zlepšila, a to nejenom díky větší zkušenosti lékařů provádějících tyto výkony, jsou zatíženy jednak častými recidivami FS (6) a jednak komplikacemi vyplývajícími z tohoto zákroku (stenóza plicní žíly, periprocedurální embolická komplikace, poškození bráničního nervu a v neposlední řadě vývojem velmi vzácně, ale život ohrožující komplikace – atrioesofageální píštěle – s mortalitou přesahující 50 % (7, 8)). Dlouhodobá efektivita provedené izolace PŽ se pohybuje od 50 % do 70 % v závislosti na konkrétní populaci nemocných (9, 10). Společným jmenovatelem pro většinu uvedených limitací dlouhodobé efektivity léčby či jejich komplikací je použití tepelně aktivní energie, jako je stále nejčastěji používaná

radiofrekvenční energie, kryoablace, laser, ultrazvuk a mikrovlnná energie (lze uvést i radiofrekvenční energii, jako je použití radioterapie nebo využití protonové léčby jako nekontaktního způsobu ablace). Limitujícím parametrem je jednak nekontrolovatelnost aplikace a jednak neselektivní poškození všech tkáňových struktur a nikoliv pouze cílové struktury, tedy svalové buňky myokardu. Pro termické typy použité energie se nelze ani dostatečně vyjádřit o vztahu bezpečnosti a efektivity. Méně aplikací neznamena méně komplikací a stejně tak více aplikací nemusí nutně vést k vyšší efektivitě.

Na rozdíl od výše uvedených zdrojů energie je energie pulzního pole (Pulsed Field Ablation PFA) zdrojem netermicky aktivního pulzu, jejímž principem je aplikace ultrarychlého pulzu v repetitivní formaci (< 1 s), vytvářející elektrické pole aplikované směrem k cílové tkáni. Elektroporace byla poprvé popsána v šedesátých letech jako pulzní energie, která zvyšuje permeabilitu buněčné membrány (11, 12). Její efekt se odvíjí od charakteristiky vytvářeného elektrického pole (napětí, amplituda a polarita jednotlivého pulzu, trvání pulzu, počet pulzů a jejich frekvence) a samozřejmě také od mnoha biofyzikálních vlastností cílových buněčných struktur (13). Principiálně dochází k alteraci buněčných elektrochemických procesů a nestabilitě v lipidové dvojvrstvě membrány (popisujeme dále v textu). Medicínské využití reverzibilní elektroporace

tedy nastartovalo v různých oborech před 40 lety jako například elektrochemoterapie, kdy zvýšená permeabilita membrány umožňuje vyšší účinek chemoterapie. Ireverzibilní elektroporace je již známý efekt v případě účinku DC (direct-current) ablace, používané ještě před nástupem radiofrekvence v osmdesátých letech (14), ale byla spojena s účinky jako barotrauma a nehomogenně vytvářené léze (15). Tak přesně tato energie dnes zažívá jakýsi „comeback“ ve formě PFA (16). Tento rychlý pulz (nano-mikrosekundového trvání) o vysokém napětí destabilizuje buněčnou membránu, ve které vytváří ideálně nereverzibilní mikrootvory – mikropóry (proto se také nazývá elektroporací), kterými pak proniká buněčný obsah z nitra buňky nehledě na to, že buňka sama ztrácí elektrický potenciál a tím ztrácí schopnost se elektricky aktivovat – depolarizovat. Prakticky je tento princip obdobný apoptóze, tedy přirozenému úmrtí buněčných struktur (17). Velmi zásadním principem pro aplikaci PFA je charakteristická vlastnost různých buněk reagovat na intenzitu aplikovaného PFA, tedy pro danou buněčnou skupinu také specifický práh pro vytváření mikropórů, tedy práh pro vývoj buněčné nekrózy (18). V oblasti radiologických intervencí není použití PFA žádnou novinkou, používá se již několik let nejvíce u nádorů, které jsou v těsné blízkosti velkých cévních struktur nebo nervových pletení, neboť jak cévní stěna, tak i nervová vlákna (axony) jsou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Neužil, CSc., FESC, petr.neuzil@homolka.cz

Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 151 19 Praha 5

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2021; 20(4): 178–180

Článek přijat redakcí: 20. 10. 2021

vůči PFA poměrně rezistentní. Naproti tomu v případě myokardu je tomu právě naopak, protože kardiomyocyty vykazují ze všech tkání prakticky nejnížší hodnotu prahu k dosažení efektu ireverzibilní elektroporace (19). Tato „ideální“ citlivost myokardu, a tím tedy definovaná selektivita účinku PFA, jsou parametry, které určují potenciální možnost nežádoucího poškození okolních tkáňových struktur, jako je jícn, brániční nervy, ganglionální plexy a plicní tkáň včetně bronchů (20). Kromě nepopíratelně zásadního omezení nežádoucích účinků je stejně tak podstatný podíl účinnosti působení PFA. Je tedy stejně tak možné docílit snížení rekurence následných atak fibrilace síní či síňových tachykardií, myslíme tím tedy dlouhodobou efektivitu s vyloučením možných rekonekcí v rámci provedených ablačních linií danou nedostatečnou transmuralitou léze či neoptimální možností docílit kontinuity linií tak, jak je tomu v případě jakékoliv termicky aktivní energie. Při použití ostatních typů termické energie se totiž schopnost udržet elektrickou izolaci plicních žil velmi liší a pohybuje se v poměrně velkém rozmezí od 20 % do 80 %. Zdá se však, že na základě fyzikálních principů PFA, a to na rozdíl od ostatních energií, je možné velmi diskrétně upravit charakteristiku pulzů tak, že je možné docílit velmi variantního efektu ve smyslu působení na vlastní buňku myocytu, z čehož vyplývají zásadní ovlivnění charakteristiky následných lézí, a tím pádem i vlastní efektivita zákroku. Vůbec první relevantní výsledky s klinickým využitím PFA u pacienta byly referovány s použitím první generace monofázického pulzu systému Iowa Approach Inc. Jednalo se o prvních 22 nemocných, u kterých byl hodnocen okamžitý efekt docílení elektrické izolace plicních žil bez reference bezpečnostních parametrů a dlouhodobého efektu léčby (21). Nicméně šlo o vůbec celosvětově první klinické použití PFA na dvou pracovištích a to jednak Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika, a jednak University v Bordeaux, Francie. Z celkové kohorty 22 nemocných byla u 7 nemocných provedena aplikace PFA perioperační, tedy epikardiální aplikací, a u 15 nemocných endokardiálně pomocí speciálního tvarování katétru určeného pro „single shot“ terapii (obr. 1). Použitý katétr Farawave, Farapulse Inc.

USA, je 12 Fr over-the-wire PFA katétr, obsahující pět nezávislých ramének, každé obsahuje čtyři elektrody a madlem se dá nastavit do tvaru „basket“ nebo „flower“. V každé z těchto konfigurací pak byly používány k opakovaným aplikacím PFA dle jednotlivých protokolů. Celkový čas výkonu s endokardiální aplikací PFA byl pouze něco přes hodinu, nicméně od zavedení PFA katétru do ukončení aplikací byl průměrný čas pouze  $19 \pm 2,5$  minuty. Na základě těchto velmi slibných dat byly iniciovány tři další základní studie cílené na pacienty s paroxysmální fibrilací síní, kde byly v předdefinovaných skupinách použity jak nejdříve monofázický, tak následně bifázický pulz s variantním počtem pulzů, napětím (V) a počtem pulzů na jednu lézi a stejně tak počet opakovaných aplikací. V dlouhodobém sledování bylo pak plánováno elektivní provedení invazivních remapovacích výkonů, tedy ověření stavu elektrické izolace PŽ 3–4 měsíce od vlastní PFA ablace (studie IMPULSE: A Safety and Feasibility Study of the IOWA Approach Endocardial Ablation System to Treat Atrial Fibrillation NCT03700385 a studie PEFCAT I a PEFCAT II: A Safety and Feasibility Study of the FARAPULSE Endocardial Ablation System to Treat Paroxysmal Atrial Fibrillation NCT03714178). Studie byly opět koncipovány jako nerandomizované ověřovací studie probíhající ve dvou centrech (Nemocnice Na Homolce, Praha a Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Francie).

Do těchto studií bylo zahrnuto postupně 121 pacientů s paroxysmální fibrilací síní a pomocí PFA bylo docíleno 100% elektrické izolace PŽ. Z této celkové kohorty nemocných bylo následné remapování PŽ provedeno u 110 nemocných, a to s odstupem v průměru  $93,0 \pm 30,1$  dní. Prokazatelná trvalá izolace PŽ byla u 84,8 % PŽ (tj. 64,5 % nemocných) a u nemocných s optimalizovaným bifázickým pulzem 96,0 % PŽ (84,1 % nemocných). Nežádoucí příhody byly zaznamenány u 2,5 % pacientů (2× perikardiální výpotek, 1× srdeční tamponáda, 1× hematom v místě vpichu). Jednorozhodnutí sledování (Kaplan-Meierova analýza) prokazovala nepřítomnost síňové arytmie u nemocných se základní charakteristikou pulzu a v případě optimalizace bifázického pulzu PFA u  $78,5 \pm 3,8$  %, respektive  $84,5 \pm 5,4$  % nemocných (22, 23). Velmi obdobných výsledků pak bylo

dosaženo se stejným systémem PFA ve studii PERSAFONE (Pulsed Fields for Persistent Atrial Fibrillation) cílené na pacienty s perzistentní fibrilací síní. Pomocí PFA byla u těchto nemocných prováděna nejenom elektrická izolace PŽ, ale v konfiguraci „flower“ katétru Farapulse byla provedena i izolace zadní stěny levé síně a linie na CT istmu v pravé síní. U celkem 25 pacientů bylo dosaženo akutní 100% izolace PŽ (96 z 96 PŽ); průměrný čas PFA k dosažení izolace PŽ byl 22 minut (15–29 min.); izolace zadní stěny LS (provedeno u 24 nemocných) byl průměr 10 minut (6–13 min.), dosaženo u 100 % nemocných. Průměrná doba výkonu byla 125 minut (108–166 min.). Tato doba ale obsahovala jednak následně prováděné elektroanatomické mapování levé síně a jednak čekání na ověření izolace 20 minut. Celkový čas rtg skiepie byl 16 min. (12–23 min.). Fibroskopie jícnu a CT vyšetření PŽ neprokázaly žádné slizniční defekty ani náznak zúžení PŽ po výkonu. I u těchto nemocných bylo provedeno invazivní ověření elektrické izolace PŽ 3–4 měsíce po PFA a trvalý efekt výkonu byl prokázán u 82 z 85 intervenovaných PŽ (96 %) a 21 z 21 trvalá izolace zadní stěny LS (100 %) (24).

Na základě těchto velmi povzbudivých výsledků s použitím PFA řada dalších technologických subjektů na poli srdeční elektrofyziologie zahájila velmi intenzivní vývoj s cílem adaptovat svoje technologie ve prospěch možnosti použití PFA. Jedním z prvních subjektů byla start-up firma Affera Inc., která jako vůbec první přišla s kombinovanou možností použít s jedním katétre vysoké intenzivní RF energie v kombinaci s elektroporací, a to na základě rozhodnutí operátora. Svůj recentně vyvinutý „košíčkový“ katétr (7,5 Fr) s nitinolovou „mesh“ strukturou, která umožňuje vysokou atraumaticnost a adaptabilitu k srdeční stěně pro svoji vysokou elasticitu a kompresi o průměru 9 mm, je tedy schopna vytvořit vysokoenergetickou RF lézi a stejnými elektrodami PFA, obě v trvání od 2 do 5 sekund. Dají se charakterizovat jako fokální, nicméně na základě výsledků, které jsou uvedeny níže, je v klinických zkouškách již další katétr s mnohem větším průměrem, určený k provedení antrální léze u plicních žil jednou PFA aplikací.

Původní Affera 9 mm katétr byl předmětem klinického zkoušení ve třech centrech

u nemocných s paroxysmální i perzistentní formou FS. Byla použita jak bifázická PFA, zvláště v oblasti zadní stěny LS, tak i teplotně kontrolovaná RF aplikace chlazená s konstantním průplachem, tedy většina výkonů byla provedena v režimu RF/PFA včetně lineárních lézí. První publikace referovala 76 nemocných (55 paroxysmálních a 21 perzistentních FS) s režimem 40 nemocných v kombinaci RF/PFA a 36 nemocných unikátně PFA. Izolace plicních žil bylo docíleno (první-poslední aplikace) za  $22,6 \pm 8,3$  min. s průměrným počtem 50,1 RF/PF lézí na 1 pacienta. Bylo provedeno 14 linií na mitrálním istmu (4 RF/2 RF + PF/8 PF), 34 linií na stropu LS (12 RF/22 PF) a v ne-poslední řadě 44 linií na kavotrikuspidálním istmu (36 RF/8 PF) v trvání  $5,1 \pm 3,5$ ,  $1,8 \pm 2,3$  a  $2,4 \pm 2,1$  min./pacienta. Okamžité efektivity bylo docíleno u všech aplikací s průměrnou

dobou rtg skioskopie  $7 \pm 3,5$  minut. Nebyly pozorovány žádné komplikace. Dle následné esofagoskopie byly referovány minimální slizniční léze u dvou nemocných s provedenou kombinací RF/PF a u žádného nemocného s čistou PFA (25).

V současné době probíhá tedy řada klinických ověřovacích zkoušek, právě dokončený nábor pacientů ve studii InspiRE (lasso katétre, bifázická léze u nemocných s paroxysmální FS), ale probíhají další projekty včetně kombinace hlubokého mražení a PFA (Addagio Inc), použití PFA u mapovaných rotačních aktivit v případě dlouhodobě perzistujících FS (Acutus Inc) a mnoho dalších. V následujícím období bude nesmírně důležité prokázat skupinovou efektivitu použití elektroporace v případě ablací FS včetně použití při minimálně invazivních KCH zákro-

cích, a pokud bude tento unikátní a převratný efekt skutečně deklarován, pak je konečně čas pro definitivní průkaz vlivu katetrizační ablace na mortalitu a morbiditu nemocných se všemi formami FS, tedy obdobnou kontrolovanou a randomizovanou studií, jaká byla provedena v případě projektu CABANA (10), která ale neprokázala primární endpoint. Pokud tedy tento cíl bude dosažen, pak se jistě zvýší počet ošetřených pacientů a také se dá počítat s podstatně vyšší adhezencí lékařů, kteří tyto nemocné ošetřují a důvěra k efektu a bezpečnosti katetrizačních ablací FS. Nehledě na to, že tento výkon, který by nepřesáhl 30 minut celkového času, by se dal provádět v ambulantním režimu na většině pracovišť. Aby byl prokázán tento cíl co nejdříve, je potřeba získat ještě podstatně větší množství dat.

## LITERATURA

1. Go AS, Hylek EM, Philips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention. The Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
2. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–1840.
3. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–1794.
4. Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global prospective safety analysis of rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 141–153.
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
6. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275–444.
7. Tsao HM, Wu MH, Higa S, Lee KT, Tai CT, Hsu NW, et al. Anatomic relationship of the esophagus and left atrium: implication for catheter ablation of atrial fibrillation. *Chest* 2005; 128: 2581–7.
8. Singh SM, d'Avila A, Singh SK, et al. Clinical outcomes after

- repair of left atrial esophageal fistulas occurring after atrial fibrillation ablation procedures. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1591–7.
9. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634–40.
10. Packer D, Mark D, Robb R, et al. For the CABANA Investigators. Catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation (CABANA) trial. *JAMA* 2019; 321: 1261–74.
11. Coster HG. A quantitative analysis of the voltage-current relationships of fixed charged membranes and the associated property of „punch-through”. *Biophys J* 1965; 5: 669–86.
12. Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 223–31.
13. Weaver JC. Electroporation theory. Concepts and mechanisms. *Methods Mol Biol* 1995; 48: 3–28.
14. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982; 306: 194–200.
15. Bardy GH, Coltorti F, Stewart RB, Greene HL, Ivey TD. Catheter-mediated electrical ablation: the relation between current and pulse width on voltage breakdown and shock-wave generation. *Circ Res* 1988; 63: 409–414.
16. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 315–26.
17. Ahsan AJ, Cunningham D, Rowland E, Rickards AF. Catheter ablation without fulguration: design and performance of

- a new system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989; 12: 1557–1561.
18. Neven K, van Driel V, van Wessel H, van Es R, du Pré B, Doevendans PA, Wittkamp F. Safety and feasibility of closed chest epicardial catheter ablation using electroporation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 913–919.
19. Wittkamp FH, van Driel VJ, van Wessel H, Neven KG, Gründeman PF, Vink A, Loh P, Doevendans PA. Myocardial lesion depth with circular electroporation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 581–586.
20. du Pré BC, van Driel VJ, van Wessel H, Loh P, Doevendans PA, Goldschmeding R, Wittkamp FH, Vink A. Minimal coronary artery damage by myocardial electroporation ablation. *Europace* 2013; 15: 144–149.
21. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: an ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation. *J. Am. Coll. Cardiol. EP* 2018; 4: 987–995.
22. Reddy VY, Neuzil P, Koruth J, et al. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 315–26.
23. Reddy VY, Dukkipati S, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *J. Am. Coll. Cardiol. EP* 2021; 7: 614–627.
24. Reddy VY, Anic A, Koruth J, et al. Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1068–80.
25. Reddy VY, Anter E, Rackauskas G, et al. Lattice-Tip Focal Ablation Catheter That Toggles Between Radiofrequency and Pulsed Field Energy to Treat Atrial Fibrillation: A First-in-Human Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13: 485–494.