

Pulsed field ablation – Elektroporáció

Ferencz Arnold Béla, Salló Zoltán, Gellér László,
Szegedi Nándor

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és
Érgyógyászati Klinika, Elektrofiziológiai Munkacsoport



Video-összefoglaló és
CH-Live kerekasztal

Levelezési cím:

Dr. Ferencz Arnold Béla, 1122 Budapest, Városmajor u. 68., e-mail: ferencz.arnold@semmelweis.hu

A pitvarfibrilláció (AF) a leggyakoribb szívritmuszavar, amelynek kezelésében elsődleges szerepet a tüdővéna-izoláció (pulmonálisvéna-izoláció, PVI) játszik. A PVI ma már biztonságos és hatékony beavatkozásként tartható számon. Rend-
szerint eddig a PVI-t a termikus energia segítségével végeztük (krio-, illetve rádiófrekvenciás abláció). A pulsed field
abláció (PFA), azaz elektroporáció egy új, nem termikus energiát használó abláció, amely során kialakuló elektromos
mező a szívizomsejtek szelektív károsításához vezet. A preklinikai vizsgálatok kitérnek a PFA-lézió létrehozásának biz-
tonságosságára, szövettani képek által is bizonyítva a szívizom szelektív ablációját a környező szövetek ép struktúrájának
megtartása mellett. A klinikai vizsgálatok során vizsgálták a különböző rendszerek, illetve az ezekhez tartozó katétereket,
segítségével elvégzett PVI-k hosszú távú hatásosságát. A klinikai vizsgálatok során alkalmazott utánkövetési módszerek
nem voltak egységesek, némely klinikai vizsgálatban akár invazív bal pitvari újratérképezést végeztek.
Másokban csak a klinikai, vagyis tünet-, illetve panaszorientált utánkövetést választották, kiegészítve noninvazív vizs-
gálatokkal (EKG meghatározott időben, illetve Holter-EKG), így megkapva a ritmuszavarmentesség arányát.

Kulcsszavak: katéterabláció, pulsed field ablation, elektroporáció

Pulsed field ablation – Electroporation

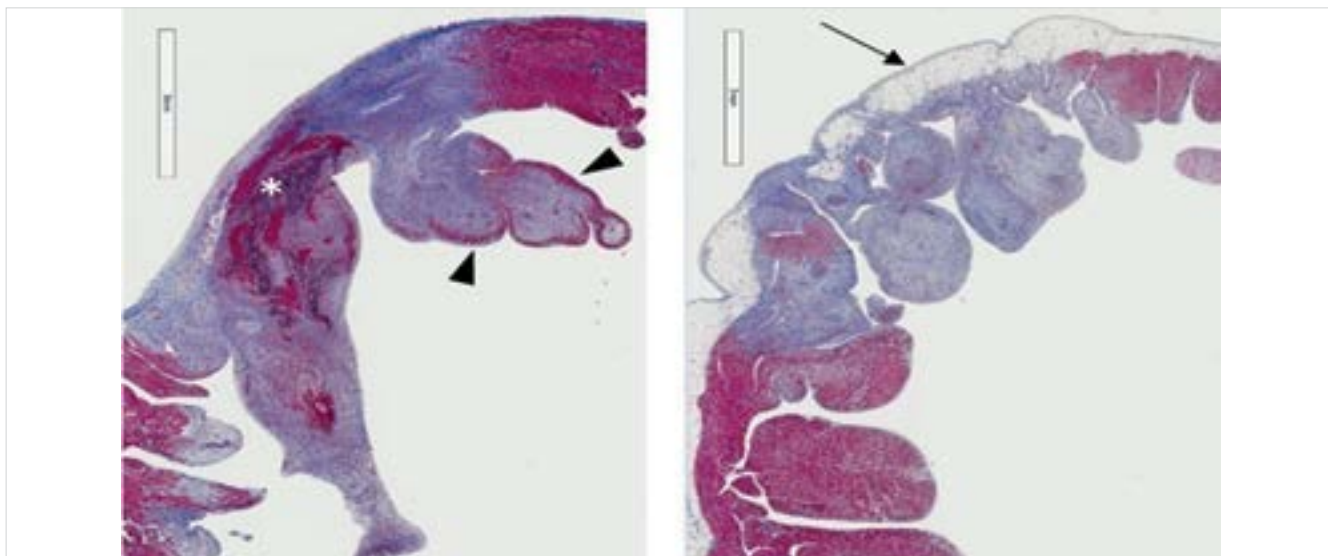
Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and pulmonary vein isolation (PVI) is the primary treat-
ment. PVI is the most common electrophysiological intervention and therefore safety and efficacy are essential. PVI
has so far been performed with thermal energy sources (cryo- or radiofrequency ablation). Pulsed field ablation (PFA)
is a new ablation technique using non-thermal energy, which is tissue selective, i.e. they only induce cell death in the
myocardium. The preclinical studies address the safety of creating a PFA lesion, demonstrating by histological images
the selective ablation of the myocardium whilst preserving the intact structure of the surrounding tissue. Clinical stud-
ies have investigated the long-term efficacy of PVIs performed using different systems and their associated catheters.
The follow-up methods used in clinical trials have not been uniform, with some clinical trials even involving invasive left
atrial remapping. In others, only clinical, i.e. symptom or complaint-oriented follow-up was chosen, supplemented with
non-invasive tests (ECG at a specific time or Holter ECG) to obtain the rate of arrhythmia-free follow-up.

Keywords: catheter ablation, pulsed field ablation, electroporation

A pitvarfibrilláció (AF) a leggyakoribb tartós szívritmus-
zavar. A sinusritmus fenntartásának leghatékonyabb
módszere a katéterabláció, amely során a gold stan-
dard módszer a pulmonális vénák izolációja (PVI) (1). A
modern elektrofiziológiai laboratóriumokban a legtöbbet
végzett beavatkozás a PVI, ezért fontos szempont a biz-
tonságosság, a hatásosság, illetve a magas sikerarány.
A közelmúltig PVI-t termikus energia segítségével végez-
tük (krio-, illetve rádiófrekvenciás abláció, RFA). A termi-

kus energiák segítségével elvégzett abláció nemcsak a
szívizmot károsította, hanem a környező szövetekre is
hatással volt. Az ebből adódó potenciális komplikációk a
tüdővéna- (PV-) stenosis, az atriooesophagealis, illetve
a pericardiooesophagealis fistula (1, 2).

A pulsed field abláció (PFA), azaz az elektroporáció
egy új, nem termikus energiát használó ablációs mo-
dalitás, amely során a leadott elektromos impulzusok
eddiggi kutatások szerint szövetszelektívek, vagyis a



1. ÁBRA. A jobb pitvari fülcsében RFA- (bal oldalon) és PFA- (jobb oldalon) léziók szövettani képe (2 héttel az abláció után) (8)

lipogranulomatous gyulladás látható. A PFA által képződött lézió szövettani képe egy homogén zónát alkot, vagyis egyenletesebb a szövetben létrejövő regeneráció. Az arteriolák épek, és a lézió alatti epicardialis zsírszövet nem sérült. Az endocardium neointimális megvastagodását találták, ugyanakkor felszíne intakt volt, illetve azon thrombus sem volt látható (posztoperatív terápia részeként 60 mg enoxaparin adása történt intravénásan kétszer naponta, ha pedig az intravénás terápia nem volt lehetséges, clopidogrel 1×75 mg adása történt) (8) (1. ábra).

Younis és munkatársai *in vivo* körülmények között a redo, vagyis második RFA- és PFA-abláció hatásait hasonlították össze. Első körben létrehozták a primer léziókat RFA-val: a jobb pitvarban intercavalis vonalat ablálták megszakításokkal, a bal pitvarban PVI-t (gapeket hagyva), és a bal kamrában is végeztek ablációt. Ezután randomizálták az állatokat RFA- vagy PFA-reablációra, amelyet 5 héttel később végeztek el, majd 5 nap után szövettani vizsgálatokat végeztek a reablált területekről. Az eredményben szembetűnő, hogy a bal kamrában korábban létrehozott krónikus RFA-lézió befolyásolja az ismételt RFA-lézió leadását (a hatékonyságát rontotta), de a hatékony PFA-lézió létrehozását nem akadályozza. Az ismételt PFA-abláció mélysége a krónikus lézió szignifikánsan nagyobb volt az RFA-hoz képest (9). Ez az eredmény azt jelentheti a jövőre nézve, hogy a korábbi hegben PFA-val nagyobb méretű lézió képezhető, így pl. posztinfarktusos vagy korábban ablált betegek ablációja során a hatékonyság fokozható.

Klinikai vizsgálatok

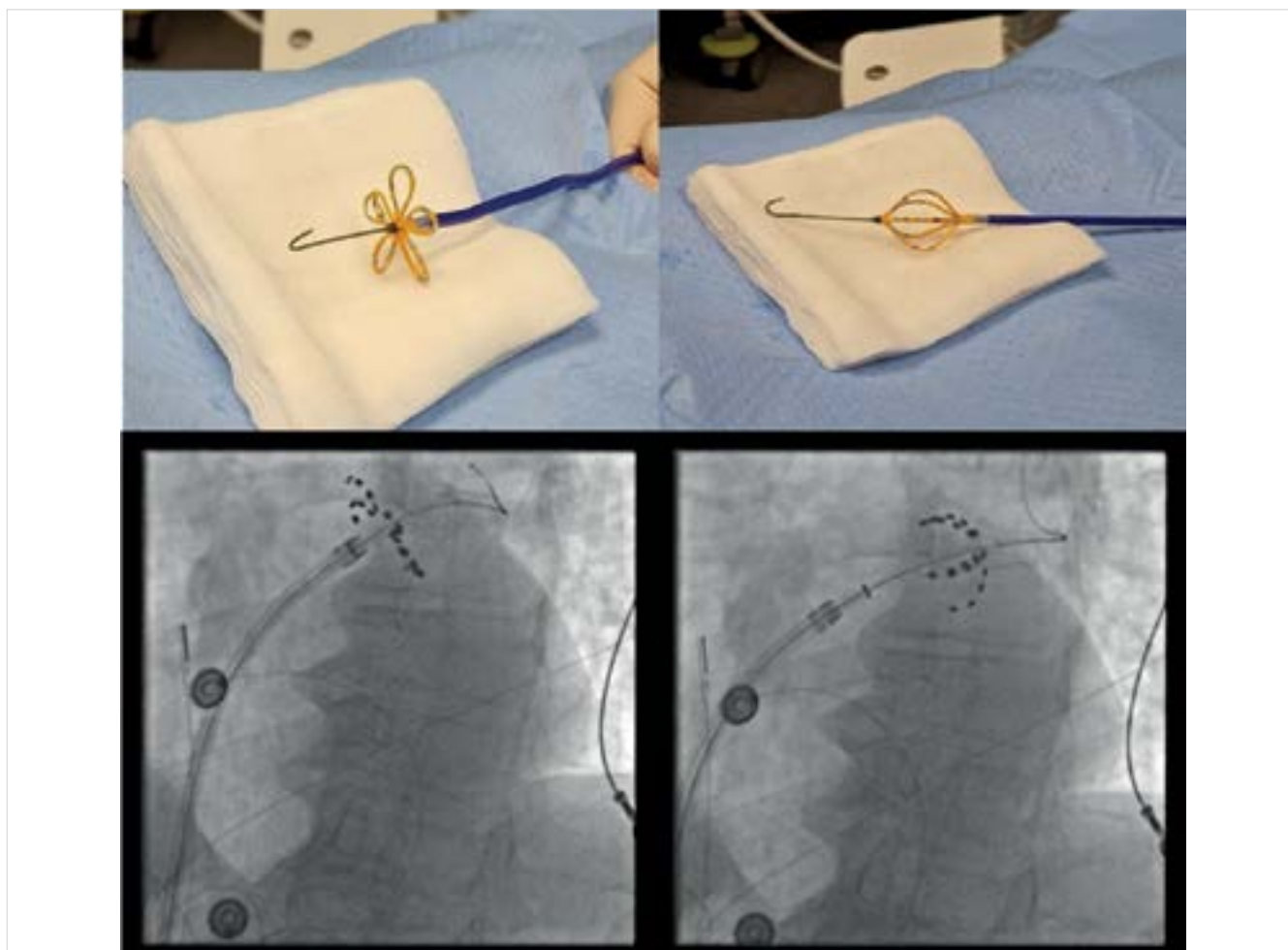
Az IMPULSE-, a PEFCAT- és a PEFCAT-II-vizsgálatok keretein belül végeztek az elsők között elektroporáció segítségével PVI-t, és szolgáltattak hosszú távú

eredményeket (2. ábra). Az IMPULSE-tanulmány során monofázisos energialeadás történt, miközben a PEF-CAT-vizsgálatokban ezzel szemben bifázisos PFA-t végeztek. Ezen tanulmányokat a Boston Scientific Fara-pulse™ rendszer használatával végezték. A tüdővéna akut izolációs rátája 100%-os volt, amelyhez átlagosan $7,2 \pm 2,2$ ablációs léziót adtak le tüdővénaenként. 110 betegben 3 hónapnál (75-90 nap) egy invazív bal pitvari újratérképezést végeztek a PV-rekonnekciók detektálása céljából, és azt találták, hogy a PV-k 84,8%-a tartósan izolált maradt. A bifázisos hullámforma egyértelműen hatékonyabbnak bizonyult a monofázisosnál, így a klinikai gyakorlatban ma már rutinszerűen ezt alkalmazzuk. Az egyéves utánkövetés során a ritmuszavar-mentesség $81,1 \pm 3,8\%$ volt (10).

Az ADVENT egy prospektív, randomizált, noninferioritási tanulmány, amely során az elektroporációval és a hagyományos (RF- és krio-) energiával történt PVI-t hasonlították össze 607 betegben. Egyéves utánkövetésnél a PFA-csoportban a betegek 73,3%-a volt ritmuszavarmentes, az RF-csoportban pedig 71,3%. Elsődleges biztonságossági végpontesemények az RF-csoportban 1,5%-ban, a PFA-csoportban 2,4%-ban fordultak elő (nem szignifikáns különbség). A vizsgálat alapján a PFA a termikus ablációval szemben noninferiornak bizonyult (11).

A MANIFEST-PF-regiszter 24 centrumban (77 operátor), 2021. március 1. és 2022. május 30. között 1568, PFA-n átesett, paroxizmálisan vagy perzisztensen pitvarfibrilláló beteg adatait tartalmazza. Itt is a Fara-pulse™ rendszer használatával elvégzett katéteres abláción átesett betegeket vonták be. Részletes statisztikai analízist végeztek, amely során a centrumokat (felosztásuk az elvégzett beavatkozás számától függött) is összehasonlították egymást között.

99,2%-os sikeres akut tüdővéna-izolációs rátát értek el. Az egyéves ritmuszavar-mentesség 78,1% volt, ez magasabb volt a paroxizmális PF esetében a perzisz-



2. ÁBRA. A Boston Scientific Farapulse™ rendszerében használt Farawave ablációs katéter. A bal oldali képeken „flower” konfigurációban, a jobb oldali képeken „basket” konfigurációban

tens PF-hez képest (81,6% vs. 71,5%, $p=0,001$). Súlyos nemkívánatos esemény 1,9%-ban fordul elő, viszont kiemelendő, hogy PV-stenosis, illetve nyelőcsősérülést nem regisztráltak (12) (2. ábra).

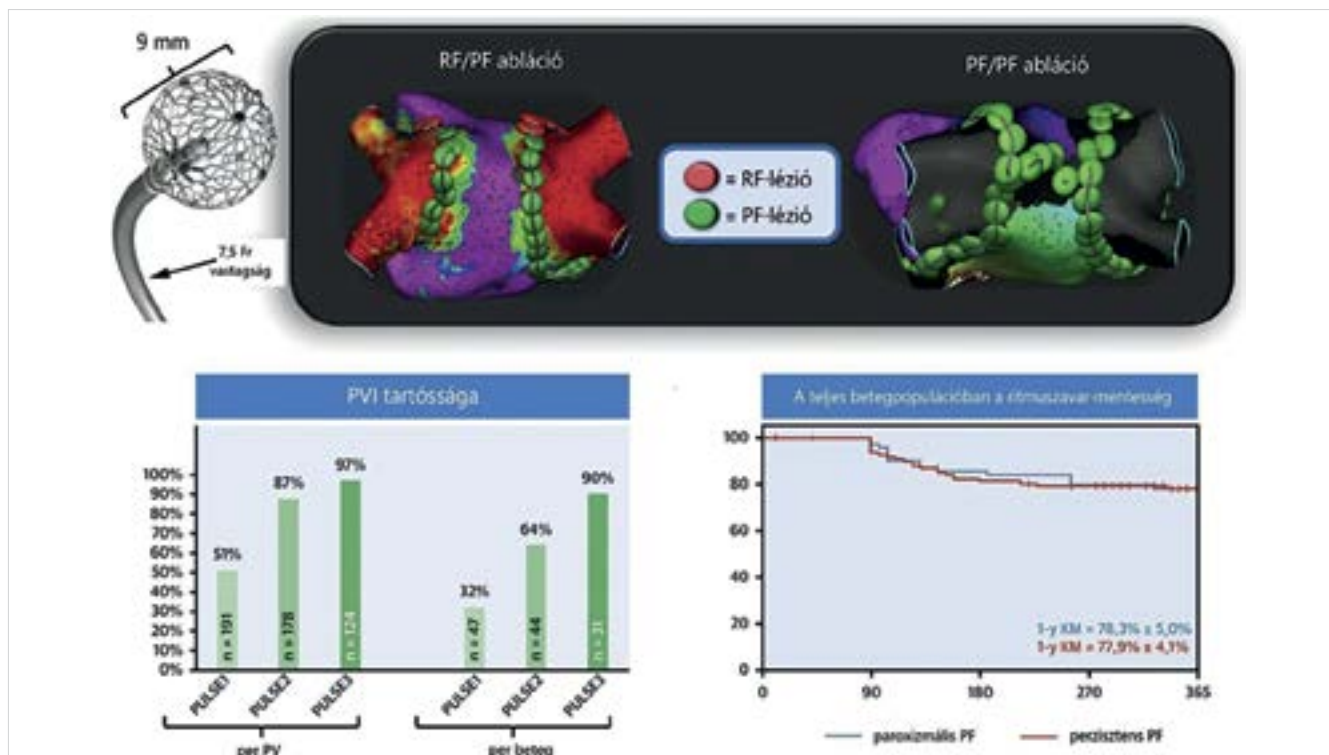
A PULSED AF egy multicentrikus, nem randomizált, prospektív vizsgálat, amelybe paroxizmális és perzisztens pitvarfibrilláló betegeket vontak be 1:1 arányban. A beavatkozásokat a Medtronic PulseSelect™ rendszer segítségével kiviteleztek, bifázisos sokkok leadásával. A betegek utánkövetése 1 évig zajlott, hetente telefonos, 3, 6 és 12 hónapnál EKG-, illetve 6 és 12 hónapnál Holter-EKG-monitorizálással. Az indexbeavatkozás során a beteg 100%-ánál sikeresen izolálták a tüdővéna-kat. 1 évnél a paroxizmális PF-ben szenvedő betegek 66,2%-a és a perzisztens PF-ben szenvedő betegek 55,1%-a volt ritmuszavarmentes. Az elsődleges biztonságossági végpont 1 betegnél fordult elő mind a két csoportban (a paroxizmális PF-csoportban egy stroke fordult elő, amely a beavatkozás napján jelentkezett; a perzisztens PF-csoportban egy pericardialis tamponád volt). A vizsgálat során a nervus phrenicus károsodása, atrioesophagealis fistula nem jelentkezett, illetve miokardiális infarktus sem alakult ki.

Két alcsoporttanulmányt is végeztek, amely során egyikben szív-MRI-vel vizsgálták a tüdővéna-stenosis megjelenését, összehasonlítva a preoperatív és 3 hónapos posztoperatív szív-MRI-vizsgálatot (13). Tüdővéna-stenosis nem jelentkezett. A másik alcsoportvizsgálat során koponya-MRI segítségével 4 betegnél igazoltak tünetmentes agyi embolizációt (silent cerebral embolism, SCE) (13) (3. ábra).

Az INSPIRE-vizsgálat során a Biosense Webster™ PFA-abláció-rendszerét tesztelték 226 betegen. A vizsgálat végén 70,9%-os volt a ritmuszavar-mentesség (14). Reddy V. Y. és munkatársai egy kisebb felületű katétert is vizsgáltak, amelynek vége egy kis rácsos ballon.



3. ÁBRA. A Medtronic PulseSelect™ PFA-katéter (13)



4. ÁBRA. A Reddy és munkatársai által elvégzett klinikai vizsgálat Affera Sphere-9™ katéterrel (15)

A Medtronic-Affera Sphere-9™ egy olyan, térképezésre és ablációra egyaránt képes katéter, amellyel úgy PFA-ablációt, mint RF-ablációt lehetséges végezni. A vizsgálat során két csoportra osztották a betegeket, akiknél a PVI során a cirkuláris izolációs vonal hátsó falra (wide area circumferential ablation, WACA) eső részét PFA-, a többit pedig RF-energiával (RF/PF) végezték, a második csoport esetén pedig a teljes WACA PFA-val (PF/PF) lett elvégezve. A PFA-csoporton belül az irrigáció és az energialeadás idejétől függően itt is 3 csoport jött létre (PULSE 1, 2, 3). Az energia szerint csoportosítva a PVI-t RF/PF konfigurációban 79 (44,4%) betegen, és a PF/PF konfigurációban 99 (55,6%) betegen végezték. Akut rekonnekciókat is észleltek (a PV-k 10%-ában), itt a gapeknek megfelelően addicionális applikációkat adtak le. Az akut rekonnekciók döntő többsége a PFA-val ablált régióban volt. 3 hónapos ismételt, bal pitvari invazív térképezés során azt találták, hogy akinél a PULSE3 beállítással lett a PVI végezve, a pulmonális vénák tartós izolációs siker-rátája 97% az RF/PF konfigurációban, a PF/PF-ben pedig 96%. Betegeként vizsgálva ez azt jelentette, hogy az összes PV a páciensek 90%-ában tartósan izolált maradt, ami kitűnő eredménynek számít. Emellett a bal pitvari felső falon (roof line), illetve mitrális és cavotricuspidalis (PFA-val) lineáris ablációvonalakat is létrehozottak 100%-os akut sikerrátával. A 3 hónapos invazív újratérképezés során a bal pitvari roof, a mitrális és a cavotricuspidalis vonalak 82%, 68% és 87%-ban voltak tartósak (4. ábra).

1 éves utánkövetésnél a paroxizmális PF-csoportban

78,3%±5,0%, a perzisztens PF-csoportban 77,9%±4,1% volt. A konfigurációk közül a PULSE3-csoportban a 84,8%±4,9% volt a ritmuszavar-mentesség. Ebben a vizsgálatban sem fordul elő PV-stenosis, illetve atrio-oesophagealis fisztula (124 betegen végeztek poszt-procedurális felső panendoszkópiát, 3-nál találtak minor nyálkahártya erythemát) (15).

Nakatani és munkatársai 41 betegnél elvégzett termikus és PFA-abláció után 3 óránál és 3 hónagnál végeztek szív-MRI-vizsgálatot. A 3 órás felvételeken a PFA-csoportban az ödéma 20%-kal kevesebb volt, a három hónapos felvételeken már az akut PFA-lézióra jellemző eltérések eltűntek. Az adatok alapján az RFA-hoz képest csökkent fibrózisra lehet következtetni a PFA-csoportban (16).

A felsorolt klinikai vizsgálatokban a használt katéterek és az utánkövetési módszerek nagyban különböztek egymástól, ezért a kapott eredmények direkt nem összehasonlíthatóak.

Megbeszélés

A preklinikai vizsgálatok bizonyították a PFA szövet-szelektivitását és az irreverzibilis miokardiális lézió létrehozásának lehetőségét. A PFA szövettani hatásai csökkent gyulladást és fibrózist mutattak az RFA-hoz képest, amelyek nagyobb valószínűséggel vezetnek abláció után optimálisabb remodellinghez, a pitvari funkció kevésbé károsodik. Az úgynevezett single-shot eszközökkel – a méretük miatt – nagyobb pitvari terüle-

tek ablációs kezelése válik lehetővé, amelynek hosszú távú relevanciája még kérdéses (2, 3, 7).

Kiemelkedő előnye a termikus energiákkal szemben a PFA szívizom- szelektivitása, amely során nem károsodnak a környező szövetek. A klinikai vizsgálatok során, megfelelően beállított paraméterek mellett nem írtak le PV-stenosiszt, illetve súlyos fokú nyelőcsősérülést (atrioösophagealis fisztulát). A MANIFEST-PF-regiszterben átmeneti nervus phrenicus idegbénulást regisztráltak, amelyből csak 1 volt tartós (12). Az irodalomban leírtak koszorúérspasmust PFA-abláció kapcsán (17). A jelenleg legtöbbször használt ablációs paraméterek függnek az adott rendszertől, de alapvetően 10-90 impulzust adnak le, általában 100 mikroszekundum impulzushosszal, 1-10 Hz frekvenciával, amely paraméterek egy kb. 500 és 3000 V/cm közötti elektromos mezőt generálva érik el az ablációs hatást. A sikeres applikációk leadásához azonban propofolnarkózis szükséges, szemben a termális ablációs modalitásokkal szemben, ahol fentanylérzéstelenítés elegendőnek bizonyult (2). Az ADVENT-vizsgálat hasonlította össze a termikus és a PFA-ablációt, amely során a PFA noninferiornak bizonyult. Természetesen, tekintettel a klinikai PFA-alkalmazások rövid időtartamára (világszerte 2022 óta alkalmazzák), számtalan nyitott kérdés van még ezen ígéretes technológia kapcsán. További adatokra van szükségünk (nagyobb betegszámon) ahhoz, hogy a PVI tekintetében hosszú távú következtetéseket vonhassunk le (11). A PFA alkalmazásánál az is kérdéses, hogy hol lesz a helye a „single-shot” katéterek használata mellett a „point-by-point” katétereknek. További adatokra van szükségünk a PFA („single-shot”, illetve „point-by-point”) pitvarfibrilláció kezelésében elfoglalt szerepének pontos meghatározásában. Mérlegelni szükséges a magas biztonsági profilt és a rövidebb beavatkozási időt, hogy mennyiben ellensúlyozza a PFA-val járó magasabb költséget, illetve azt, hogy mindig propofolnarkózis szükséges. További kérdés, hogy mely betegek profitálhatnak ezen modalitásból, első PVI-hez használandó, vagy pedig reablációk elvégzésénél lehetséges a magasabb sikerarány. Továbbá kevés adat áll rendelkezésre a klinikai használatban a PFA kamrákban történő alkalmazásáról. Néhány esetet írtak le, akár kiáramláspálya-kamrai extrasystolia vagy tartós kamrai tachycardiaablációban (18–20).

Összefoglalás

A klinikai fázisban végzett vizsgálatok alapján összességében kimondható, hogy PFA segítségével a PVI biztonságban elvégezhető. Jó hatásfokú és kitűnő biztonságossági profilú beavatkozás. Mivel a Farapulse™ és a PulseSelect™ rendszerek úgynevezett single-shot eszközök, a beavatkozás időtartama is lényegesen rövidebb a termikus ablációkéhoz képest. További fontos

szempont, hogy a single-shot PFA, annak egyszerűsége miatt, kevésbé tapasztalt kezekben is jó hatékonyságú beavatkozást tesz lehetővé.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

- Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2021; 42: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Di Monaco A, Vitulano N, Troisi F, et al. Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: A Review of the Literature. J Cardiovasc Dev Dis 2022; 9(4): 94. <https://doi.org/10.3390/jcdd9040094>
- Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality – Clinical implications. Technol Cancer Res Treat 2007; 6: 37–48. <https://doi.org/10.1177/153303460700600106>
- Lavee J, Onik G, Rubinsky B. A novel nonthermal energy source for surgical epicardial atrial ablation: Irreversible electroporation. Heart Surg Forum 2007; 10: E162–E167. <https://doi.org/10.1532/HSF98.20061202>
- Sugrue A, et al. Irreversible electroporation for catheter-based cardiac ablation: A systematic review of the preclinical experience. J Interv Card Electrophysiol 2019; 55: 251–265. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00574-3>
- Song Y, Zheng J, Fan L. Nonthermal Irreversible Electroporation to the Esophagus: Evaluation of Acute and Long-Term Pathological Effects in a Rabbit Model. J Am Heart Assoc 2021; 10: e020731. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020731>
- Hunter DW, et al. In Vitro Cell Selectivity of Reversible and Irreversible Electroporation in Cardiac Tissue. Circ Arrhythm Electrophysiol 2021; 14: e008817. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008817>
- Stewart MT, Haines DE, Verma A, et al. Intracardiac pulsed field ablation: Proof of feasibility in a chronic porcine model. Heart Rhythm 2019; 16(5): 754–764. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.10.030>
- Younis A, Buck E, Santangeli P, et al. Efficacy of Pulsed Field vs. Radiofrequency for the Reablation of Chronic Radiofrequency Ablation Substrate: Redo Pulsed Field Ablation. JACC Clin Electrophysiol 2024 Feb; 10(2): 222–234. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.09.015>
- Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. JACC: Clinical Electrophysiology 2021; 7(5): 614–627. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.02.014>
- Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2023 Nov 2; 389(18): 1660–1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291>
- Turagam MK, Neuzil P, Schmidt B, et al. Safety and Effectiveness of Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: One-Year Outcomes From the MANIFEST-PF Registry. Circulation 2023; 148: 35–46. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064959>
- Verma A, Haines DE, Boersma LV, et al. Pulsed Field Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: PULSED AF Pivotal Trial. Circulation 2023; 147: 1422–1432. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063988>
- Duytschaever M, De Potter T, Grimaldi M, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation Using a Novel Variable-Loop Biphasic Pulsed Field Ablation Catheter Integrated With a 3-Dimensional Mapping System: 1-Year Outcomes of the Multicenter insPIRE Study. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology 2023 Mar; 16(3): e011780. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.122.011780>
- Reddy VY, Peichl P, Anter E, et al. A Focal Ablation Catheter Toggling Between Radiofrequency and Pulsed Field Energy to Treat Atrial Fibrillation. JACC: Clinical Electrophysiology 2023; 9(8): 1786–1801. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.04.002>
- Nakatani Y, et al. Pulsed field ablation prevents chronic atrial fibrotic changes and restrictive mechanics after catheter ablation for atrial fibrillation. Europace 2021; 23: 1767–1776. <https://doi.org/10.1093/europace/euab155>
- Gunawardene MA, et al. Coronary Spasm During Pulsed Field Ablation of the Mitral Isthmus Line. JACC: Clin Electrophysiol 2021; 7: 1618–1620. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.08.016>
- Reddy VY, et al. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2019; 74(3): 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.021>
- Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2023; 389: 1660–1671. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307291>