

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Grzegorza Kiełbasy

Promotor: dr hab. Marek Jastrzębski, prof. UJ

Temat pracy doktorskiej: „*Cryoballoon pulmonary vein isolation – predictors of long-term effectiveness and periprocedural complications*”

(„*Izolacja ujść żył płucnych metodą krioablacji balonowej – czynniki predykcyjne skuteczności długoterminowej oraz powikłań okołozabiegowych*”) – cykl publikacji

Tematyka migotania przedsionków (AF), ze względu na epidemiologię oraz znaczenie kliniczne, pozostaje w ostatnich latach jednym z głównych obiektów zainteresowań zarówno naukowców jak i klinicystów. U podłoża patogenezy AF znajdują się zaburzenia depolaryzacji /lub repolaryzacji - najczęściej w obrębie proksymalnych odcinków żył płucnych (PVs), które skutkują wyzwaniem salw ektopowych pobudzeń. Powtarzające się bodźcowanie elektryczne lewego przedsionka prowadzi do zawiązywania mnogich pętli reentry, a z czasem do wtórnego remodelingu anatomicznego i elektrycznego powodując utrwalenie się arytmii.

Wprowadzenie zabiegu przezskórnej ablacji ujść PVs umożliwiło wytworzenie izolacji elektrycznej lewego przedsionka. Zabieg wykonany na wczesnym etapie choroby ogranicza remodeling miokardium, a tym samym znacząco zmniejsza prawdopodobieństwo utrwalenia się arytmii. Wraz z rozwojem technologicznym ablacja punktowa w coraz większej ilości ośrodków wypierana jest przez techniki z zastosowaniem pojedynczej aplikacji obejmującej jednocześnie cały obwód danej żyły - głównie kriobalonów napełnianych ciekłym azotem (CB).

W niniejszej pracy doktorskiej zbadano skuteczność krioablacji balonowej jako preferencyjnej techniki izolacji ujść żył płucnych (PVI), częstość powikłań okołozabiegowych oraz czynniki wpływające na ryzyko nawrotu migotania przedsionków po zabiegu

Celem pierwszej pracy z cyklu było podsumowanie aktualnej wiedzy na temat praktycznych aspektów krioablacji balonowej z przedstawieniem w formie *state of the art*. Szczególną uwagę poświęcono praktycznym aspektom bezpiecznego wykonania CB koncentrując się na technice zabiegu. Najważniejsze informacje zawarte w opracowaniu obejmują:

1) Zbyt szybki spadek temperatury (poniżej -40°C po 30 s) oraz zbyt niska temperatura minimalna ($< -56^{\circ}\text{C}$) oznacza zbyt głębokie położenie kriobalonu - wymagające przerwania krioaplikacji.

2) Najbardziej wiarygodny punkt końcowy każdej aplikacji mający znaczenie rokownicze dotyczy osiągnięcia izolacji danej żyły płucnej w czasie krótszym niż 40s.

3) Po zakończonej procedurze konieczne jest wykonanie przeglądowego badania echokardiograficznego w celu wykluczenia krwawienia do worka osierdziowego. W razie obecności niewielkiej ilości płynu / trudnego nakłucia transseptalnego należy podać siarczan protaminy i usunąć założone koszulki naczyniowe.

4) Najważniejszymi klasycznymi czynnikami ryzyka nawrotu migotania przedsionków po PVI są: przetrwały typ migotania przedsionków, powiększenie lewego przedsionka oraz obecność niewydolności serca.

5) PVI wykonywane z zastosowaniem krioablacji balonowej jest co najmniej równie skuteczne i bezpiecznie jak przy użyciu klasycznej punktowej ablacji RF.

Informacje zawarte w artykule stanowią użyteczne klinicznie kompendium - zarówno dla ablacjonistów wykonujących zabiegi izolacji ujść żył płucnych jak również dla lekarzy uczestniczących w kwalifikacji pacjentów do ablacji oraz sprawujących opiekę pozabiegową.

W drugim artykule przedstawiono skuteczność długoterminową PVI wykonywaną w ośrodku, który od początku używa jedynie technik typu *single-shot*. Ponadto oceniono możliwości sekwencyjnego wykorzystania dwóch technik z zastosowaniem pojedynczej aplikacji - kriobalonów i cewników wieloelektrodowych - u pacjentów z nawrotem migotania przedsionków po pierwszym zabiegu. Do badania włączono 597 pacjentów (655 zabiegów ablacji - w tym 58 reablacji z powodu nawrotu AF). Roczny, dwuletni oraz pięcioletni okres bez nawrotu AF po pierwszej PVI zaobserwowano u (odpowiednio): 78.2%, 69.2% oraz 56.0% z 597 pacjentów. Dla reablacji wykonanej z użyciem innej techniki z zastosowaniem pojedynczej aplikacji (w przypadku pierwotnej aplikacji wykonanej z zastosowaniem CB reablacja odbywała się z użyciem PVAC - i odwrotnie; w 2 przypadkach z 58 reablacji użyto dwukrotnie krioablacji) - w 80.3% uzyskano roczny brak nawrotu AF, w 76.1% dwuletni oraz w 68.3% pięcioletni. Powikłania PVI wystąpiły u 12,1% pacjentów - z czego u mniej niż 1/3 klasyfikowane jako poważne - w postaci tamponady (0,84%), udaru (0,17%), porażenia nerwu przeponowego (1,34%) oraz wytworzenia jatrogennego ASD wymagającego interwencji (1,51%). Brak nawrotu AF w okresie 5-letnim u ponad połowy pacjentów pokazuje satysfakcjonujący długoterminowy efekt zabiegu - dodatkowo optymalizowany poprzez wykonaną reablację inną techniką z zastosowaniem pojedynczej aplikacji. Obserwowany odsetek istotnych powikłań oraz przede wszystkim brak zgonu przyczynowo związanego z zabiegiem stawia CB w gronie procedur względnie bezpiecznych, szczególnie po wstępnym okresie zbierania doświadczenia przez ośrodek.

Celem trzeciej pracy było porównanie opublikowanych skali oceniających prawdopodobieństwo nawrotu migotania przedsionków po krioablacji balonowej ujść żył płucnych oraz zaproponowanie nowego użytecznego klinicznie modelu. Do badania włączono 588 pacjentów, u których wykonano PVI jedynie metodą krioablacji balonowej. Za niezależne klasyczne czynniki ryzyka związane z długoterminowym brakiem skuteczności zabiegu, do których zaliczono: wymiar lewego przedsionka (dla każdych kolejnych 10mm: HR = 1,64 (1,30; 2,05), $p < 0,001$), przetrwały typ AF (HR = 1,86 (1,33; 2,6), $p < 0,001$), wiek (dla każdych

10 kolejnych lat: HR = 1,24 (1,07; 1,44), p = 0,004) oraz udar w historii medycznej (HR = 1,94 (1,28; 2,95), p = 0,002). W badanej populacji pacjentów po CB porównano skale oceniające ryzyko nawrotu migotania przedsionków: SCALE Cryo-AF, APPLE, CAAP-AF, MB-LATER, CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc. Uzyskano najlepszą wartość predykcyjną dla skali SCALE Cryo-AF (C-statistic = 0,602 dla zmiennych jedynie prezabiegowych oraz = 0,638 uwzględniając zmienne pozabiegowe). Z uwagi na złożoność powyższych modeli zaproponowano autorską skalę nawrotu AF : **0-1-2 PL Score**. Wyróżnia się ona prostotą - zawiera jedynie dwie zmienne: powiększenie Lewego przedsionka oraz Przetrwały typ migotania przedsionków; oraz wysoką wartością C-statistic = 0,617 przy uwzględnieniu jedynie czynników prezabiegowych. Stworzona skala klasyfikuje pacjentów do grup niskiego (0 punktów), pośredniego (1 punkt) oraz wysokiego (2 punkty) ryzyka nawrotu AF. Uzyskana punktacja związana jest z 21% (0 punktów), 37% (1 punkt) lub 55% (2 punkty) 2-letnim ryzykiem pozabiegowego nawrotu AF. Łatwość zastosowania oraz podkreślenie najważniejszych czynników wpływających na rokowanie pacjenta dotyczące nawrotu AF po CB umożliwia rzeczywiste zastosowanie kliniczne zaproponowanej skali.

W ostatniej pracy z cyklu przeanalizowano przedzabiegowe badania echokardiograficzne pacjentów (przezskłatkowe oraz przezprzelykowe) w aspekcie identyfikacji parametrów mających związek z nawrotem napadów migotania przedsionków po krioablacji balonowej ujść żył płucnych. Do badania włączono 417 pacjentów jedynie z napadowym typem arytmii, u których PVI wykonana była przy użyciu drugiej generacji kriobalonów. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej ustalono związek nawrotu AF z powiększeniem lewego przedsionka >40 mm (HR = 1.88 (1.23; 2.87), p = 0.004), obecnością przetrwałego drożnego *foramen ovale* (PFO) (HR = 1.79 (1.02; 3.15), p = 0.04) oraz prędkością wypływu z uszka lewego przedsionka <45cm/s (HR = 1.63 (1.06; 2.49), p = 0.02). Związek z PFO z nawrotem AF po CB został opisany w literaturze po raz pierwszy; zależność z prędkością wypływu z uszka lewego przedsionka przedstawiona została dotychczas jedynie w jednym niewielkim badaniu. Otrzymane wyniki uzupełniają wiedzę dotyczącą przedzabiegowej stratyfikacji ryzyka długoterminowej nieskuteczności krioablacji balonowej.

Cykl publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej potwierdził skuteczność długoterminową i bezpieczeństwo krioablacji balonowej. Otrzymane rezultaty podkreśliły znaczenie typowych klasycznych czynników ryzyka w pozabiegowym nawrocie migotania przedsionków, jak również dostarczył nowych informacji odnośnie echokardiograficznych parametrów związanych z długoterminową nieskutecznością krioablacji balonowej, które mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

Summary

The topic of atrial fibrillation (AF), due to its epidemiology and clinical significance, has remained one of the main subjects of interest for both scientists and clinicians in recent years. The pathogenesis of AF is based on depo- and / or repolarization disorders - most often in the proximal parts of pulmonary veins (PVs), what leads to release of ectopic beats/bursts. Repeated electrical stimulation of the left atrium leads to creation of multiple reentry loops, and over time to secondary anatomical and electrical remodeling, causing the arrhythmia to persist.

The introduction of percutaneous ablation of the PVs ostia made it possible to create electrical insulation of the left atrium. The procedure performed at an early stage of the disease reduces the remodeling of the myocardium, and thus significantly reduces the probability of arrhythmia persistence. With technological development, point RF ablation in more centres is being replaced by techniques with the use of a single application covering the entire circumference of a chosen vein at the same time - mainly cryoballoons filled with liquid nitrogen (CB).

In this PhD thesis, the effectiveness of cryoballoon ablation as a preferential technique of isolation of the pulmonary vein ostia (PVI), the incidence of periprocedural complications and factors influencing the risk of recurrence of atrial fibrillation after procedure were investigated.

The aim of the first study in the series was to summarize the current knowledge on balloon cryoablation with the presentation of the local *state of the art*. Particular attention was paid to the practical aspects of safe CB performance, focusing on the technique of the procedure. The most important information contained in the study includes:

1) Too rapid temperature drop (below -40°C after 30 s) and too low minimum temperature ($< -56^{\circ}\text{C}$) means too deeper position of the cryoballoon and requires interruption of the cryoapplication.

2) The most reliable endpoint of any application with prognostic significance is achieving isolation of a chosen pulmonary vein in less than 40 seconds.

3) After the procedure is completed, it is necessary to perform a review echocardiographic examination to exclude bleeding into the pericardium. In the event of a small amount of fluid / difficult transseptal puncture, ones should administer protamine sulphate and remove the vascular sheaths.

4) The most important classical risk factors for recurrent of atrial fibrillation after PVI are persistent atrial fibrillation, left atrial enlargement and the presence of heart failure.

5) PVI performed with cryoballoon ablation is at least as effective and safe as with classical point RF ablation.

The information contained in the article is a clinically useful compendium - both for ablationists who perform PVI procedures as well as for physicians participating in the qualification of patients for ablation and providing postoperative care.

The second article presents the long-term efficacy of PVI performed in a centre that uses only single-application techniques from the beginning. In addition, the possibility of sequential use of two single-application techniques - cryoballoons and multi-electrode catheters - in patients with recurrence of atrial fibrillation after first PVI was assessed. The study included 597 patients (655 ablations - including 58 reablations due to recurrent AF). One-year, two-years, and five-years AF-free periods after the first PVI were observed in 78.2%, 69.2% and 56.0% of 597 patients, respectively. For reablation performed using a different single-application technique (in the case of the index application performed with the use of CB, reablation was performed with the use of PVAC - and vice versa; in 2 of 58 reablations, cryoablation was used twice) - in 80.3% patients there was a 1-year AF-free period, in 76.1% two-year and 68.3% five-year. Complications of PVI occurred in 12.1% of patients - less than 1/3 classified as serious - tamponade (0.84%), stroke (0.17%), phrenic nerve palsy (1.34%) and iatrogenic ASD requiring intervention (1.51%). The lack of recurrence of AF in a 5-year period in more than half of the patients shows a satisfactory long-term effect of the procedure - additionally optimized by reablation with another single-application technique. The observed percentage of significant complications and, above all, no death caused by the procedure, places CB among the relatively safe procedures, especially after the initial period of collecting experience by the centre.

The aim of the third study was to compare the published scales assessing the probability of atrial fibrillation recurrence after cryoablation and to propose a new clinically useful model. The study included 588 patients who had PVI performed only by cryoballoon ablation. The following classic risk factors related to the long-term ineffectiveness of the procedure were confirmed: the size of the left atrium (for each 10 mm: HR = 1.64 (1.30; 2.05), $p < 0.001$), persistent AF type (HR = 1.86 (1.33; 2.6), $p < 0.001$), age (for each 10 years: HR = 1.24 (1.07; 1.44), $p = 0.004$) and history of stroke (HR = 1.94 (1.28; 2.95), $p = 0.002$). In the studied population of patients after CB, the following scales assessing the risk of atrial fibrillation were compared: SCALE Cryo-AF, APPLE, CAAP-AF, MB-LATER, CHADS2 and CHA2DS2-VASc. The best predictive value was obtained for the SCALE Cryo-AF scale (C-statistic = 0.602 for only pre-ablation variables and = 0.638 for whole, also post-procedure variables). Due to the complexity of all above models, the new scale was proposed: 0-1-2 PL Score.

It is distinguished by its simplicity - it contains only two variables: **Left atrium enlargement** and **Persistent atrial fibrillation**; and relatively high value of C-statistic = 0.617, based on only the pre-ablation factors. The developed scale classifies patients into the groups of low (0 points), intermediate (1 point) and high (2 points) risk of AF recurrence. The score obtained is associated with a 21% (0 points), 37% (1 point) or 55% (2 points) 2-years risk of post-ablation AF recurrence. The ease of use and highlighting the most important factors influencing the patient's prognosis regarding recurrence of AF after CB enables the real clinical application of the proposed scale.

In the last work of the series, pre-ablation patients' echocardiographic examinations (transthoracic and transesophageal) were analyzed in the aspect of identifying parameters related to the recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. The study included 417 patients with only paroxysmal type of arrhythmia, in which PVI was performed using the second generation of cryoballoons. In multivariate logistic regression analysis, we found the relationship between AF recurrence and: left atrial enlargement > 40 mm (HR = 1.88 (1.23; 2.87), p = 0.004), presence of persistent patent foramen ovale (PFO) (HR = 1.79 (1.02; 3.15), p = 0.04) and the rate of the left atrial appendage emptying flow velocity <45 cm/s (HR = 1.63 (1.06; 2.49), p = 0.02). The association of PFO with AF recurrence after CB has been described for the first time in the literature; the relationship with the rate of the left atrial appendage emptying flow velocity has so far been presented only in one small study. The obtained results complement the knowledge concerning the pre-ablation risk stratification of long-term ineffectiveness of cryoballoon ablation.

The series of publications being the basis of the PhD dissertation confirmed the long-term effectiveness and safety of cryoballoon ablation. The obtained results emphasized the importance of typical risk factors in post-ablation atrial fibrillation recurrence, as well as provided new information on echocardiographic parameters related to long-term ineffectiveness of cryoballoon ablation, which may be useful in clinical practice.