
TEZĂ DE DOCTORAT

Particularități demografice, diagnostice și
terapeutice ale fibrilației atriale și
episoadelor atriale cu frecvență înaltă

Doctorand **Gelu Radu Simu**

Conducător de doctorat Prof. dr. **Dana Pop**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Episoadele atriale cu frecvență înaltă	17
1.1. Definiție și Epidemiologie	17
1.2. Factori predictivi	18
1.3. Impact clinic	20
1.4. Tratament anticoagulant	21
2. Fibrilația atrială	23
2.1. Definiție și Epidemiologie	23
2.2. Strategia de control al ritmului in fibrilația atrială	23
2.3. Ablația fibrilației atriale	24
2. 4. Factori predictivi ai dezvoltării și recurenței fibrilației atriale	27
2.4.1 Factori demografici	27
2.4.2 Tipul fibrilației atriale	28
2.4.3 Intervenții asupra stilului de viață	28
2.4.4 Comorbidități	30
3. Rolul inflamației în inițierea, menținerea și recurența fibrilației atriale și a episoadelor atriale cu frecvență înaltă	33
3.1. Inflamația în fibrilația atrială	33
3.2. Biomarkeri ai inflamației	34
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	37
1. Ipoteza de lucru. Obiective	39
2. Metodologia generală	43
2.1. Lotul de studiu	43
2.2. Evaluarea clinică	44
2.3. Analize de laborator	44
2.4. Electrocardiograma de suprafață	44
2.5. Ecografia cardiacă transtoracică	44
2.6. Procedura de implantare a dispozitivelor cardiace	45
2.7. Interogarea dispozitivelor cardiace implantabile	45
2.8. Procedura de ablatie	45
2.9. Urmărirea pacienților	45
2.10. Analiza statistică	46
3. Studiul 1. Profilul pacienților care au urmat o procedură de implantare a unui stimulator cardiac bicameral	49
3.1. Introducere	49
3.2. Obiective	50
3.3. Material și metode	50
3.4. Rezultate	52
3.5. Discuții	60
3.6. Concluzii	62
4. Studiul 2. Galectina-3, inflamația și riscul episoadelor atriale cu frecvență înaltă la pacienții cu stimuloare cardiace bicameral	63
4.1. Introducere	63
4.2. Ipoteza de lucru	64
4.3. Materiale și metode	64
4.4. Rezultate	66

4.5. Discuții	76
4.6. Concluzii	78
5. Studiul 3. Izolarea empirică a venei cave superioare la pacienții supuși unei proceduri de reablație cu cateter după recurența fibrilației atriale	79
5.1. Introducere	79
5.2. Ipoteza de lucru	80
5.3. Materiale și metode	80
5.4. Rezultate	83
5.5. Discuții	91
5.6. Concluzii	94
6. Concluzii generale	95
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	97
REFERINȚE	99

INTRODUCERE

În ultimii ani, odată cu îmbătrânirea populației, numărul stimulatoarelor cardiace implantabile a înregistrat o creștere exponențială. Progresele recente în tehnologie și medicină au condus la dezvoltarea unor dispozitive cardiace implantabile care beneficiază de algoritmi complecși pentru stocarea, analiza informațiilor și stimularea cardiacă. Principalul avantaj al funcției de monitorizare a ritmului cardiac al acestor dispozitive, în comparație cu alte metode de monitorizare, este capacitatea lor de a realiza o monitorizare continuă, pe termen lung, a ritmului cardiac al pacientului. Această capacitate a dus la identificarea unei noi entități aritmice, episoadele atriale cu frecvență înaltă (AHRE).

Episoadele atriale cu frecvență înaltă (AHRE) reprezintă tahiaritmii atriale detectate exclusiv de dispozitivele electronice implantabile cardiace (CIED). AHRE sunt considerate o entitate aritmică distinctă față de fibrilația atrială (FA) clinic manifestă, datorită caracterului lor asimptomatic, riscului redus de morbiditate și mortalitate în comparație cu FA clinic manifestă și absenței unei corelații temporale clare între AHRE și accidentul vascular cerebral ischemic. AHRE sunt, în general, văzute ca un stadiu incipient al FA. Mecanismele fiziopatologice ale AHRE și impactul lor asupra morbidității și mortalității, precum și managementul acestei noi entități aritmice, constituie lacune în cunoștințele actuale, iar rezultatele studiilor din literatură sunt adesea contradictorii.

Fibrilația atrială este cea mai frecvent întâlnită tahiaritmie în practica clinică. Datorită impactului său semnificativ asupra morbidității și mortalității, FA este și cea mai intens studiată tahiaritmie. În ceea ce privește strategia de control al ritmului în tratamentul FA, ablația pe cateter reprezintă cea mai eficientă metodă, oferind o eficacitate superioară și o siguranță comparabilă cu terapia antiaritmică medicamentoasă.

Studiul realizat de Haïssaguerre și echipa sa a demonstrat că extrasistolele atriale sunt responsabile pentru declanșarea fibrilației atriale, iar 94% dintre aceste extrasistole au originea în manșoanele musculare ale atriului stâng care se extind în venele pulmonare. Începând cu această descoperire, izolarea venelor pulmonare a devenit abordarea standard în primele proceduri de ablație pentru fibrilația atrială. Cu toate acestea, rata de succes pentru menținerea ritmului sinusal pe termen lung postablație nu este optimă, studiile inițiale indicând o rată de succes de aproximativ 70% pentru pacienții cu FA paroxistică și 50-60% pentru cei cu FA persistentă. Ulterior, numeroase tehnici diferite de ablație au fost testate cu obiectivul de a crește rata de menținere a ritmului sinusal pe termen lung, iar rezultatele au fost contradictorii.

Deși fibrilația atrială este cea mai frecvent întâlnită tahiaritmie la vârsta adultă, mecanismele fiziopatologice responsabile de declanșarea, menținerea și progresul acestei afecțiuni nu au fost încă pe deplin elucidate. Cu toate acestea, au fost investigați numeroși factori clinici și paraclinici care au fost corelați cu riscul apariției fibrilației atriale. În ceea ce privește episoadele atriale cu frecvență înaltă, factorii predictivi și rolul lor în dezvoltarea AHRE au fost mai puțin studiați. Rolul inflamației în apariția și menținerea fibrilației atriale a fost evidențiat în mai multe

studii. În ceea ce privește episoadele atriale cu frecvență înaltă, legătura între inflamație și riscul de apariție a AHRE a fost insuficient studiată.

Studiu 1. Profilul pacienților care au urmat o procedură de implantare a unui stimulator cardiac bicameral

Introducere și Obiective

Odată cu creșterea vârstei populației, numărul stimulatorilor cardiace implantabile a crescut exponențial în ultimii ani. Majoritatea stimulatorilor cardiace sunt implantate pentru boala de nod sinusal (BNS) sau bloc atrio-ventricular (BAV). Episoadele atriale cu frecvență înaltă (AHRE) sunt tahiaritmii atriale detectate exclusiv de dispozitivele electronice cardiace implantabile (CIED). AHRE constituie o entitate aritmică distinctă și trebuie diferențiate de fibrilația atrială (FA) clinică, care implică o încărcătură aritmică mai mare, are un impact mai semnificativ asupra morbidității și mortalității și este diagnosticată prin metode electrocardiografice de suprafață.

Scopul acestui studiu a fost de a investiga caracteristicile pacienților care au urmat o procedură de implantare a unui stimulator cardiac bicameral, la Spitalul de Recuperare din Cluj-Napoca, România. De asemenea, ne-am propus să evaluăm diferențele în funcție de gen în ceea ce privește profilul pacienților, indicația de stimulare și detecția AHRE.

Material și metode

Au fost incluși în studiu 102 pacienți care au urmat o procedură de implantare a unui stimulator cardiac bicameral, la Spitalul de Recuperare din Cluj-Napoca, România, în perioada septembrie 2019 - decembrie 2021. Preprocedural, au fost colectate istoricul medical personal, informații despre comorbidități și tratament. S-au recoltat probe de sânge și s-a efectuat o ecocardiografie transtoracică la toți pacienții.

În cadrul urmăririi post-implantare, interogarea CIED a fost efectuată la 6 săptămâni și la 1 an după procedura de implantare. Au fost luate în considerare doar episoadele atriale cu frecvență înaltă (AHRE) care au depășit 5 minute. Toate AHRE detectate de dispozitivele cardiace implantabile au fost verificate de un medic cardiolog cu supraspecializare în ritmologie.

Rezultate și concluzii

Media de vârstă a fost 72.4 ± 8.8 ani, iar 47% dintre pacienți au prezentat istoric de FA la momentul internării. Scorul CHA₂DS₂VASC mediu a fost de 4. Incidența AHRE în acest lot a fost de 57.8%.

În ceea ce privește factorii de risc cardiovascular, 88% dintre pacienți au prezentat istoric de hipertensiune arterială. IMC mediu a fost 29.3, 40% dintre pacienți fiind obezi (IMC peste 30 kg/m²), respectiv 42.2% supraponderali (IMC între 25-30 kg/m²). Doar 18.6% dintre pacienți au fost normoponderali (IMC < 25 kg/m²). AS al pacienților incluși în studiu a fost ușor dilatat (diametru 42.9 ± 5.1 mm, volum indexat al AS 38.6 ml/m² [30.6 - 49.8]). Frația de eiecție a fost păstrată (58% [50-64]).

Blocul atrioventricular a reprezentat indicația de cardiostimulare pentru 47 (46.1%) dintre pacienți, iar boala de nod sinusal pentru ceilalți 55 (53.9%). Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește distribuția în funcție de gen a indicației de implantare a stimulatorului cardiac.

Valorile parametrilor ecocardiografici au prezentat diferențe între cele două grupuri. Cu privire la cuantificarea dilatării atriale, diametrul AS a fost similar între cele 2 grupuri (43 ± 4.9 ml/m² vs 42.8 ± 5.4 mL/m², $p=0.82$), însă volumul indexat al AS a fost mai mare la femeii decât la bărbați (42 ml/m² [35.7-57.6] vs 37 ml/m², [27.6 -46], $p=0.03$). Frația de eiecție nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri.

Datele de urmărire au demonstrat că incidența AHRE a fost de 59%, fără să existe o diferență semnificativă statistic între femeii și bărbați (60.4% vs 55.1%, $p=0.59$). În schimb, din totalul pacienților cu indicație de cardiostimulare, cei cu BNS au prezentat semnificativ mai frecvent AHRE decât cei stimulați pentru BAV (71% vs 42.3%, $p=0.004$). Aceeași diferență se menține semnificativă statistic în grupul de femeii (75% vs 38%, $p=0.008$), însă nu și în grupul de bărbați (65.2% vs 46%, $p=0.19$).

Studiul de față a demonstrat ca factorii de risc cardiovascular prezintă o prevalență înaltă și independentă de gen la pacienții cu indicație de cardiostimulare. Incidența AHRE este crescută în ciuda utilizării tratamentului betablocant la majoritatea pacienților. Pacienții cardiostimulați pentru BNS prezintă mai frecvent AHRE decât cei pentru BAV, iar diferența este mai evidentă la femeii.

Studiu 2. Galectina-3, inflamația și riscul apariției episoadelor atriale cu frecvență înaltă la pacienții cu stimulatoare cardiace bicamerale

Introducere și Obiective

Episoadele atriale cu frecvență înaltă (AHRE) sunt tahiaritmii atriale care sunt detectate exclusiv de dispozitivele electronice cardiace implantabile (CIED). AHRE reprezintă o entitate aritmică distinctă și trebuie diferențiată de fibrilația atrială (FA) clinică, care implică o încărcătură aritmică mai mare, un impact mai mare asupra morbidității și mortalității și este diagnosticată prin metode electrocardiografice de suprafață.

Deși FA reprezintă cea mai frecventă tahiaritmie întâlnită la vârsta adultului, mecanismele fiziopatologice responsabile de declanșarea, întreținerea și progresul acestei boli nu au fost pe deplin înțelese. Cu toate acestea, au fost studiați numeroși factori clinici și paraclinici care au fost corelați cu riscul dezvoltării fibrilației atriale. În ceea ce privește AHRE, factorii predictivi și rolul lor asupra AHRE au fost mai puțin studiați.

Rolul inflamației în apariția și întreținerea fibrilației atriale a fost demonstrat în mai multe studii. În ceea ce privește AHRE, legătura între inflamație și riscul apariției AHRE a fost puțin studiată.

Obiectivul acestui studiu a fost de a investiga incidența și factorii predictivi pentru AHRE. În plus, am evaluat capacitatea biomarkerilor inflamației, inclusiv Galectina-3 (Gal-3), un biomarker nou de inflamație implicat și în fibrogeneză și remodelarea atrială, de a prezice apariția AHRE.

Materiale și metode

În acest studiu au fost incluși 92 de pacienți care au beneficiat de implantarea unui stimulator cardiac bicameral și de determinarea valorii serice a galectinei-3. Înainte de procedură, au fost colectate istoricul medical personal, informații despre comorbidități și tratament. S-au obținut probe de sânge, inclusiv proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP) și Galectina-3, și s-a efectuat o ecocardiografie transtoracică la toți pacienții. Criteriul principal de evaluare al studiului a fost apariția AHRE-urilor, definite ca tahiaritmii atriale cu o frecvență atrială > 175 bpm și cu o durată > 5 min.

Dozarea galectinei-3 s-a realizat prin metoda ELISA, utilizând kiturile BOSTER Human Galectin-3/LGALS3. Interogarea CIED a fost efectuată la 6 săptămâni și la 1 an după procedura de implantare. Au fost luate în considerare doar AHRE-urile mai lungi de 5 min.

Rezultate și concluzii

Media de vârstă a fost $73 \pm 8,6$ ani. 48% dintre pacienți au fost bărbați. În ceea ce privește caracteristicile de bază, pacienții cu AHRE înregistrat au fost mai în vârstă și au avut un volum indexat al atriului stâng mai mare, au fost mai frecvent sub tratament cu betablocant, amiodaronă și terapie anticoagulantă.

În studiul nostru, incidența AHRE a fost de 67% (n = 61) la sfârșitul perioadei de urmărire de 1 an. Ne-am propus să evaluăm impactul galectinei-3 asupra apariției AHRE.

Utilizând analiza curbei ROC pentru a identifica AHRE, am stabilit o valoare limită a Galectinei-3 >990 pg/mL pentru a prezice AHRE cu o acuratețe moderată (AUC de 0,63, 95% CI 0,52 la 0,73, p=0,04). Niciunul dintre ceilalți parametri inflamatori nu a fost asociat cu apariția AHRE.

Am urmărit să identificăm orice factori suplimentari, în afară de galectină, care ar putea influența apariția AHRE. În analiza de regresie univariată, galectina (OR 1,0012, IC 95% 1,0001 până la 1,0023, p=0,0328), vârsta și volumul indexat al atriului stâng (VASi) au fost asociate cu prezența AHRE. Cu toate acestea, în analiza de regresie multivariată, galectina și-a pierdut semnificația prognostică din cauza VASi, care a rămas singurul predictor independent al AHRE (OR 1,0883, IC 95% 1,0351 până la 1,1441, p=0,0009).

Studiul de față a demonstrat ca AHRE sunt frecvent întâlnite la purtătorii de stimulatoare cardiace bicamerale. Vârsta, Gal-3 și un volumul indexat al atriului stâng crescut au fost asociate cu un risc crescut de dezvoltare AHRE, dar la analiza de regresie multivariată, doar volumul indexat al atriului stâng a rămas un predictor independent al AHREs. Determinarea valorilor serice ale Galectina-3 poate aduce date suplimentare în predicția AHRE.

Studiu 3. Izolarea empirică a venei cave superioare la pacienții supuși unei proceduri de reablație cu cateter după recurența fibrilației atriale

Introducere și Obiective

Ablația pe cateter a FA oferă o eficacitate mai mare și o siguranță comparabilă cu terapia medicamentoasă antiaritmică, în ceea ce privește strategia de control a ritmului cardiac. Publicația de referință a lui Haissaguerre et. al. a demonstrat că extrasistolele atriale sunt responsabile de inițierea FA, iar majoritatea (94%) dintre ele au originea în interiorul venelor pulmonare. Având în vedere rezultatele acestui studiu de referință, izolarea venelor pulmonare a devenit abordarea standard pentru procedura de ablație a FA. Cu toate acestea, rata de succes pentru menținerea ritmului sinusal pe termen lung postablație nu este optimă, studiile inițiale indicând o rată de succes de aproximativ 70% pentru pacienții cu FA paroxistică și 50-60% pentru cei cu FA persistentă.

Deși, în mod obișnuit, focarele ectopice responsabile de inițierea FA sunt localizate în venele pulmonare, sursele situate în afara venelor pulmonare pot genera FA în aproximativ 11% din cazurile de FA paroxistică sau persistentă la pacienții neselectați. Vena cava superioară reprezintă cea mai frecventă origine responsabilă de declanșarea FA, dintre localizările extrapulmonare, cu o incidență de 2-12%.

Acest studiu a avut ca scop principal investigarea eficacității izolării empirice a VCS la pacienții supuși procedurilor de reablație a FA. În plus, acest studiu și-a propus investigarea factorilor de risc ai recurenței FA postablație.

Materiale și metode

Au fost incluși 276 de pacienți consecutivi, care au efectuat o procedură de reablație de FA, pe Secția de Cardiologie a Spitalului Rhon, Bad-Neustadt, în perioada martie 2019 - septembrie 2020. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: ablația redo FA și izolare suplimentară a VCS (grupul VCS) vs. ablația redo AF fără izolare suplimentară a VCS (grupul No-VCS). Pacienții au fost împărțiți în continuare în două subgrupuri, FA paroxistică și persistentă cu și fără izolare VCS.

Decizia de a izola VCS a fost lăsată la discreția operatorului. Decizia de a efectua ablația de substrat la nivelul atriului stâng s-a bazat pe harta de voltaj de la acest nivel și pe identificarea zonelor cu voltaj bipolar scăzut (< 0,5 mV în ritm sinusal). Ablația FA a fost efectuată în conformitate cu protocolul « high power short duration ». Doar complicațiile legate de izolarea VCS au fost incluse în acest studiu.

Eficacitatea procedurală a fost evaluată prin înregistrări Holter ECG/24-72 ore multiple (cel puțin două în primele 3 luni și apoi din 3 în 3 luni) și prin evaluare clinică țintită pe episoadele de FA. În cazul în care a existat un grad de suspiciune în legătura cu o posibilă recidivă a FA, fără documentație ECG, s-a recomandat urmărirea atentă la domiciliu, efectuarea unui ECG sau un Holter ECG de 24-72 h. Prezența simptomelor de FA fără documentație ECG a impus o monitorizare clinică și paraclinică mai strictă. Recurența FA a fost notată doar atunci când episodul aritmic a fost documentat ECG.

Rezultate și concluzii

Media de vârstă a fost de 67 ± 10 ani, 55% dintre pacienți au fost de gen masculin, iar 32% au prezentat FA paroxistică. În total, din cei 276 de pacienți care au efectuat procedura de reablație a FA, 128 de pacienți (54%) au efectuat suplimentar izolarea venei cave superioare. Pacienții cu izolare suplimentară a VCS la procedura de reablație a FA au prezentat mai frecvent ablații de substrat la nivelul peretelui anterior (11% vs. 21%; $p = 0,025$).

Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește durata totală a procedurii, timpul mediu de fluoroscopie sau timpul de ablație. Nu s-au înregistrat complicații legate de izolarea VCS.

Recidiva FA intraspitalicească a apărut la 32 de pacienți (12%), fără diferențe semnificative între cele două grupuri: 17 pacienți (13%) SVC vs. 15 pacienți (10%) No-SVC; $p = 0,416$. La controlul efectuat la 3 luni postablație, 47 (17%) au prezentat o recurență a FA în timpul perioadei de blanking: 25 de pacienți (19%) SVC vs. 22 de pacienți (15%) No-SVC; $p = 0,304$. La controlul efectuat la 12 luni postprocedural, 202 (73%) pacienți nu au prezentat recidiva FA, fără diferențe semnificative între cele două grupuri: 93 pacienți (73%) SVC vs 109 pacienți (74%) No-SVC; $p = 0,853$ (Tabelul III, figura 7). Ratele de recurență din timpul perioadei de blanking au fost excluse.

Nu au fost observate diferențe semnificative la clasificarea pacienților în funcție de durata FA, FA paroxistică și persistentă cu și fără izolarea SVC. În grupul de FA paroxistică, recurențele intraspitalicești de FA au fost nesemnificative între cele două grupuri: 3 pacienți (8%) cu SVC vs 5 pacienți (10%) fără SVC; $p = 0,684$. De asemenea, nu au existat diferențe semnificative în subgrupul de FA paroxistică la controlul efectuat la 3 luni în ceea

ce privește rata de recurență a FA între cele două grupuri: 8 pacienți (21%) SVC vs 9 pacienți (18%) No-SVC; $p = 0,800$. La controlul de 12 luni, nu au existat diferențe semnificative în subgrupul paroxistic în ceea ce privește menținerea ritmului sinusal: 29 de pacienți (74%) SVC vs 34 de pacienți (69%) no-SVC; $p = 0,607$ (tabelul IV).

Nu au fost observate diferențe semnificative la compararea izolării SVC vs. fără SVC în subgrupul de FA persistentă. Recidivele de FA intraspitalicești au fost ne semnificative în subgrupul de FA persistentă, între cele două grupuri: 14 pacienți (16%) SVC vs. 19 pacienți (10%) No-SVC; $p = 0,248$. De asemenea, nu au fost observate diferențe semnificative la urmărirea la 3 luni în acest subgrup în ceea ce privește recurențele FA : 17 pacienți (19%) SVC vs 13 pacienți (13%) No-SVC; $p = 0,264$. La urmărirea la 12 luni, nu s-au obținut diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește menținerea RS : 64 pacienți (72%) SVC vs 75 pacienți (76%) No-SVC; $p = 0,548$ (Tabelul IV).

La efectuarea analizei de regresie Cox multivariată, nu am găsit niciun parametru asociat cu recurența FA la finalul celor 12 luni de urmărire.

Studiul de față a demonstrat ca adăugarea izolării empirice a VCS la procedura standard de izolare a venelor pulmonare și modificarea țintită a substratului AS, la pacienții care au efectuat proceduri de reablație a FA, nu a influențat rata de recurență a FA și nu a fost asociată cu rate mai mari de complicații.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Tema de cercetare este de actualitate deoarece episoadele atriale cu frecvență înaltă (AHRE) constituie o entitate aritmică nouă, cu o incidență în creștere, a cărei gestionare este problematică, din cauza heterogenității datelor din literatură. Atât factorii predictivi pentru dezvoltarea AHRE, cât și impactul clinic și tratamentul lor rămân subiecte de dezbatere continuă.

Astfel, această teză a evaluat atât profilul pacienților care au urmat o procedură de implantare a stimulatorului cardiac bicameral, cât și factorii predictivi pentru apariția AHRE. Unul dintre elementele inovative ale acestei teze a constat în analiza relației dintre Galectina-3, un marker nou al inflamației și fibrozei cardiace, și apariția AHRE, evidențiind o corelație clinică moderată între nivelul seric crescut al Gal-3 și riscul de dezvoltare al AHRE. Un alt element de originalitate a constat în investigarea rolului altor biomarkeri inflamatori în apariția AHRE. Numărul de leucocite, VSH și PCR nu s-au corelat cu un risc mai mare de dezvoltare a AHRE.

Deși ablația fibrilației atriale este superioară terapiei antiaritmice medicamentoase în controlul ritmului cardiac, rata de menținere a ritmului sinusal pe termen lung postablație rămâne nesatisfăcătoare. Au fost tentate de-a lungul timpului numeroase strategii de ablație, în completarea procedurii standard de izolare a venelor pulmonare, însă rezultatele acestora nu au fost convingătoare. Cea mai frecventă sursă de focare aritmice extrapulmonare o reprezintă vena cava superioară. Astfel, am investigat o strategie nouă de ablație a fibrilației atriale, respectiv izolarea empirică a venei cave superioare la pacienții care au prezentat recidivă a fibrilației atriale după prima procedură. Izolarea empirică a venei cave superioare nu a demonstrat beneficii semnificative în comparație cu tehnica standard de reizolare a venelor pulmonare. Un element de originalitate a fost efectuarea concomitentă a ablației de substrat la nivelul atrului stâng, în funcție de caracteristicile individuale ale pacienților.

Importanța acestei teze rezidă în explorarea unor noi factori predictivi pentru apariția AHRE, care ar putea identifica pacienții aflați la risc crescut. De asemenea, lipsa beneficiilor obținute prin izolarea empirică a venei cave superioare la procedurile de reablație a fibrilației atriale subliniază necesitatea identificării focarelor aritmice responsabile de declanșarea fibrilației atriale.

PhD THESIS (Abstract)

Demographic, diagnostic, and therapeutic characteristics of atrial fibrillation and atrial high rate episodes

PhD Student **Gelu Radu Simu**

PhD Supervisor Prof. dr. **Dana Pop**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	15
1. Atrial high rate episodes	17
1.1. Definition and Epidemiology	17
1.2. Predictive factors	18
1.3. Clinical impact	20
1.4. Anticoagulant treatment	21
2. Atrial fibrillation	23
2.1. Definition and Epidemiology	23
2.2. Rhythm control of atrial fibrillation	23
2.3. Atrial fibrillation ablation	24
2.4. Predictive factors of atrial fibrillation occurrence and recurrence	27
2.4.1 Demographic factors	27
2.4.2 Atrial fibrillation type	28
2.4.3 Lifestyle	28
2.4.4 Comorbidities	30
3. The role of inflammation in the initiation, maintenance, and recurrence of atrial fibrillation and atrial high rate episodes	33
3.1. Inflammation in atrial fibrillation	33
3.2. Inflammation biomarkers	34
PERSONAL CONTRIBUTION	37
1. Working hypothesis/objectives	39
2. General methodology	43
2.1. Study group	43
2.2. Clinical evaluation	44
2.3. Laboratory tests	44
2.4. Electrocardiogram	44
2.5. Transthoracic echocardiography	44
2.6. Cardiac device implantation procedure	45
2.7. Device interrogation	45
2.8. Ablation procedure	45
2.9. Patient follow-up	46
2.10. Statistical analysis	46
3. Study 1. Profile of patients who underwent a dual-chamber pacemaker implantation procedure	49
3.1. Introduction	49
3.2. Objectives	50
3.3. Materials and Methods	50
3.4. Results	52
3.5. Discussion	60
3.6. Conclusion	62
4. Galectin-3, inflammation, and the risk of atrial high-rate episodes in patients with dual-chamber pacemakers	63
4.1. Introduction	63
4.2. Objectives	64
4.3. Materials and Methods	64
4.4. Results	66
4.5. Discussion	76

4.6. Conclusion	78
5. Study 3: Empirical Isolation of the Superior Vena Cava in Patients Undergoing Catheter Ablation After Recurrence of Atrial Fibrillation	79
5.1. Introduction	79
5.2. Objectives	80
5.3. Materials and Methods	80
5.4. Results	83
5.5. Discussion	91
5.6. Conclusion	94
6. General Conclusions	95
7. Originality and innovative contributions	97
REFERENCES	99

INTRODUCTION

In recent years, with the aging population, the number of implantable cardiac pacemakers has seen exponential growth. Recent advances in technology and medicine have led to the development of implantable cardiac devices that benefit from complex algorithms for storing, analyzing information, and cardiac pacing. The main advantage of the cardiac rhythm monitoring function of these devices compared to other monitoring methods is their ability to perform continuous long-term monitoring of the patient's heart rhythm. This ability has led to the discovery of a new arrhythmic entity, atrial high-rate episodes (AHRE).

Atrial high-rate episodes (AHRE) are atrial tachyarrhythmias detected exclusively by implantable electronic cardiac devices (CIED). AHRE are considered a distinct arrhythmic entity from clinical atrial fibrillation (AF) due to their asymptomatic nature, lower morbidity and mortality risk compared to clinically manifest AF, and the absence of a clear temporal correlation between AHRE and ischemic stroke. AHRE are generally seen as an early stage of AF. The pathophysiological mechanisms of AHRE and their impact on morbidity and mortality, as well as the management of this new arrhythmic entity, constitute gaps in current knowledge, and the results of studies in the literature are often contradictory.

Atrial fibrillation is the most commonly encountered tachyarrhythmia in clinical practice. Due to its significant impact on morbidity and mortality, AF is also the most intensively studied tachyarrhythmia. Regarding rhythm control strategy in the treatment of AF, catheter ablation represents the most effective method, offering superior efficacy and comparable safety to antiarrhythmic drug therapy.

The study conducted by Haïssaguerre et. al. showed that atrial extrasystoles are responsible for triggering atrial fibrillation, and 94% of these extrasystoles originate in the muscle sleeves of the left atrium that extend into the pulmonary veins. Following this discovery, pulmonary vein isolation has become the standard approach in the initial ablation procedures for atrial fibrillation. However, the success rate for maintaining sinus rhythm long-term post-ablation is not optimal, with initial studies indicating a success rate of approximately 70% for patients with paroxysmal AF and 50-60% for those with persistent AF. Subsequently, numerous different ablation techniques have been tested with the aim of increasing the long-term sinus rhythm maintenance rate, and the results have been contradictory.

Although atrial fibrillation is the most commonly encountered tachyarrhythmia in adulthood, the pathophysiological mechanisms responsible for initiating, maintaining, and for the arrhythmia's progression of this condition have not yet been fully elucidated. However, numerous clinical and paraclinical factors that have been correlated with the risk of developing atrial fibrillation have been investigated. Regarding atrial high-rate episodes, predictive factors and their role in the development of AHRE have been less studied. The role of inflammation in the occurrence and maintenance of atrial fibrillation has been highlighted in several studies. Regarding atrial high-rate episodes, the link between inflammation and the risk of AHRE occurrence has been insufficiently studied.

Study 1. Profile of patients who underwent a dual-chamber pacemaker implantation procedure

Introduction and Objectives

With the aging population, the number of implantable cardiac pacemakers has increased exponentially in recent years. Most cardiac pacemakers are implanted for sinus node disease (SND) or atrioventricular block (AVB). Atrial high-rate episodes (AHRE) are atrial tachyarrhythmias detected exclusively by implantable electronic cardiac devices (CIED). AHRE constitute a distinct arrhythmic entity and must be differentiated from clinical atrial fibrillation (AF), which involves a higher arrhythmic burden, has a more significant impact on morbidity and mortality, and is diagnosed by surface electrocardiographic methods.

The aim of this study was to investigate the characteristics of patients who underwent a dual-chamber pacemaker implantation procedure at the Rehabilitation Hospital in Cluj-Napoca, Romania. We also aimed to evaluate gender differences in terms of patient profile, pacing indication, and AHRE detection.

Material and Methods

The study included 102 patients who underwent a dual-chamber pacemaker implantation procedure at the Rehabilitation Hospital in Cluj-Napoca, Romania, between September 2019 and December 2021. Preprocedural medical history, comorbidities, and treatment information were collected. Blood samples were taken, and a transthoracic echocardiography was performed on all patients.

During post-implantation follow-up, CIED interrogation was performed at 6 weeks and 1 year after the implantation procedure. Only atrial high-rate episodes (AHRE) lasting longer than 5 minutes were considered. All AHRE detected by the implantable cardiac devices were verified by a cardiologist specialized in electrophysiology.

Results and Conclusions

The mean age was 72.4 ± 8.8 years, and 47% of the patients had a history of AF at the time of admission. The mean CHA2DS2VASc score was 4. The incidence of AHRE in this cohort was 57.8%.

Regarding cardiovascular risk factors, 88% of patients had a history of hypertension. The mean BMI was 29.3, with 40% of patients being obese (BMI over 30 kg/m²) and 42.2% being overweight (BMI between 25-30 kg/m²). Only 18.6% of patients were of normal weight (BMI < 25 kg/m²). The left atrium (LA) of the patients included in the study was slightly dilated (diameter 42.9 ± 5.1 mm, indexed LA volume 38.6 mm³/m² [30.6 - 49.8]). The ejection fraction was preserved (58% [50-64]).

Atrioventricular block was the indication for cardiac pacing for 47 (46.1%) patients, while sinus node disease was the indication for the other 55 (53.9%). There were no statistically significant differences regarding the distribution of pacing indications based on gender.

The echocardiographic parameter values showed differences between the two groups. Concerning atrial dilation quantification, the LA diameter was similar between the two groups (43 ± 4.9 mm vs 42.8 ± 5.4 mm, $p=0.82$), but the indexed LA volume was higher in women than in men (42 mm³/m² [35.7-57.6] vs 37 mm³/m² [27.6-46], $p=0.03$). The ejection fraction was not significantly different between the two groups.

Follow-up data showed that the incidence of AHRE was 59%, with no statistically significant difference between women and men (60.4% vs 55.1%, $p=0.59$). However, among patients with a pacing indication, those with SND had significantly more frequent AHRE than those paced for AVB (71% vs 42.3%, $p=0.004$). This difference remained statistically significant in the female group (75% vs 38%, $p=0.008$) but not in the male group (65.2% vs 46%, $p=0.19$).

This study demonstrated that cardiovascular risk factors have a high prevalence and are gender-independent in patients with a pacing indication. The incidence of AHRE is high despite the use of beta-blocker treatment in most patients. Patients paced for SND have more frequent AHRE than those paced for AVB, and the difference is more evident in women.

Study 2. Galectin-3, inflammation, and the risk of atrial high-rate episodes in patients with dual-chamber pacemakers

Introduction and Objectives

Atrial high-rate episodes (AHRE) are atrial tachyarrhythmias detected exclusively by implantable electronic cardiac devices (CIED). AHRE represent a distinct arrhythmic entity and must be differentiated from clinical atrial fibrillation (AF), which involves a higher arrhythmic burden, has a greater impact on morbidity and mortality, and is diagnosed by surface electrocardiographic methods.

Although AF is the most frequent tachyarrhythmia encountered in adulthood, the pathophysiological mechanisms responsible for initiating, maintaining, and AF-progression have not been fully understood. However, numerous clinical and paraclinical factors correlated with the risk of developing atrial fibrillation have been studied. Regarding AHRE, predictive factors and their role in AHRE development have been less studied.

The role of inflammation in the occurrence and maintenance of atrial fibrillation has been demonstrated in several studies. Regarding AHRE, the link between inflammation and the risk of AHRE occurrence has been little studied.

The objective of this study was to investigate the incidence and predictive factors for AHRE. In addition, we evaluated the ability of certain inflammation biomarkers, including Galectin-3 (Gal-3), a novel inflammation biomarker involved in fibrosis and atrial remodeling, to predict AHRE occurrence.

Materials and Methods

This study included 92 patients who underwent dual-chamber pacemaker implantation and determination of serum Galectin-3 values. Before the procedure, medical history, comorbidities, and treatment information were collected. Blood samples, including high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and Galectin-3, were obtained, and transthoracic echocardiography was performed on all patients. The main study endpoint was the occurrence of AHRE, defined as atrial tachyarrhythmias with an atrial rate > 175 bpm and lasting > 5 min.

Galectin-3 dosage was performed using the ELISA method with BOSTER Human Galectin-3/LGALS3 kits. CIED interrogation was conducted at 6 weeks and 1 year after implantation. Only AHREs longer than 5 minutes were considered.

Results and Conclusions

The mean age was 73 ± 8.6 years, and 48% of the patients were male. Patients with recorded AHREs were older and had a higher indexed left atrial volume; they were more frequently treated with beta-blockers, amiodarone, and anticoagulant therapy. In our study, the incidence of AHRE was 67% ($n = 61$) at the end of the 1-year follow-up period. We aimed to assess the impact of galectin-3 on the occurrence of AHREs. Using ROC curve analysis to identify AHREs, a galectin-3 threshold value of >990 pg/mL was established to predict AHREs with moderate accuracy (AUC of 0.63, 95% CI 0.52 to 0.73, $p=0.04$). None of the other inflammatory parameters were associated with AHRE occurrence.

We sought to identify any additional factors, aside from galectin-3, that might influence AHRE occurrence. In univariate regression analysis, galectin-3 (OR 1.0012, 95% CI 1.0001 to 1.0023, $p=0.0328$), age, and indexed left atrial volume (VASi) were associated with the presence of AHRE. However, in multivariate regression analysis, galectin-3 lost its prognostic significance due to VASi, which remained the sole independent predictor of AHREs (OR 1.0883, 95% CI 1.0351 to 1.1441, $p=0.0009$). The study demonstrated that AHREs are frequently observed in patients with dual-chamber pacemakers. Age, Gal-3, and an increased indexed left atrial volume were associated with a higher risk of developing AHREs, but in multivariate regression analysis, only the indexed left atrial volume remained an independent predictor of AHREs. Serum levels of Galectin-3 may provide additional data for predicting AHREs.

Study 3: Empirical Isolation of the Superior Vena Cava in Patients Undergoing Catheter Ablation After Recurrence of Atrial Fibrillation

Introduction and Objectives

Catheter ablation for atrial fibrillation (AF) offers greater efficacy and comparable safety to antiarrhythmic drug therapy regarding rhythm control strategies. The landmark study by Haïssaguerre et al. demonstrated that atrial ectopic beats are responsible for initiating AF, with the majority (94%) originating inside the pulmonary veins. Based on these findings, pulmonary vein isolation (PVI) has become the standard approach for AF ablation. However, long-term success rates for maintaining sinus rhythm post-ablation are not optimal, with initial studies showing a success rate of approximately 70% for patients with paroxysmal AF and 50-60% for those with persistent AF.

Although ectopic foci responsible for initiating AF are typically located in the pulmonary veins, sources outside the pulmonary veins can generate AF in approximately 11% of cases of paroxysmal or persistent AF in unselected patients. The superior vena cava (SVC) is the most common extrapulmonary origin of AF, with an incidence of 2-12%. This study aimed to investigate the efficacy of empirical SVC isolation in patients undergoing AF re-ablation procedures and to examine risk factors for AF recurrence post-ablation.

Materials and Methods

A total of 276 consecutive patients who underwent AF re-ablation at the Cardiology Department of Rhon Hospital, Bad-Neustadt, between March 2019 and September 2020, were included. Patients were divided into two groups: redo AF ablation with additional SVC isolation (SVC group) vs. redo AF ablation without additional SVC isolation (No-SVC group). Patients were further subdivided into paroxysmal and persistent AF with and without SVC isolation.

SVC isolation was performed based on the discretion of the operator. The decision to perform substrate ablation in the left atrium was based on voltage mapping and the identification of areas with low bipolar voltage (< 0.5 mV in sinus rhythm). AF ablation was performed according to the "high power short duration" protocol. Only complications related to SVC isolation were included in this study.

Procedural efficacy was assessed through multiple Holter ECG recordings (24-72 hours, at least two in the first 3 months and then every 3 months) and targeted clinical evaluation for AF episodes. If AF recurrence without ECG documentation was suspected, close follow-up, an ECG, or a 24-72 hour Holter ECG was recommended. AF symptoms without ECG documentation required stricter clinical and paraclinical monitoring. AF recurrence was noted only when the arrhythmic episode was documented by ECG.

Results and Conclusions

The mean age was 67 ± 10 years, 55% of patients were male, and 32% had paroxysmal AF. Out of the 276 patients who underwent the AF re-ablation procedure, 128 patients (54%) underwent additional SVC isolation. Patients with additional SVC isolation during AF re-ablation had more frequent substrate ablation on the anterior wall (11% vs. 21%; $p = 0.025$). There were no significant differences in the total procedure duration, average fluoroscopy time, or ablation time. No complications related to SVC isolation were recorded.

In-hospital AF recurrence occurred in 32 patients (12%), with no significant differences between the two groups: 17 patients (13%) in the SVC group vs. 15 patients (10%) in the No-SVC group; $p = 0.416$. At the 3-month follow-up, 47 patients (17%) experienced AF recurrence during the blanking period: 25 patients (19%) in the SVC group vs. 22 patients (15%) in the No-SVC group; $p = 0.304$. At the 12-month post-procedural follow-up, 202 patients (73%) had no AF recurrence, with no significant differences between the two groups: 93 patients (73%) in the SVC group vs. 109 patients (74%) in the No-SVC group; $p = 0.853$. Blank period recurrence rates were excluded.

No significant differences were noted when dividing the patients in paroxysmal and persistent AF with and without SVC isolation. In the paroxysmal AF group, in-hospital AF recurrences were non-significant between the two groups: 3 patients (8%) with SVC vs. 5 patients (10%) without SVC; $p = 0.684$. There were also no significant differences in the paroxysmal AF subgroup at the 3-month follow-up regarding AF recurrence rates between the two groups: 8 patients (21%) with SVC vs. 9 patients (18%) without SVC; $p = 0.800$. At the 12-month follow-up, no significant differences were observed in the paroxysmal subgroup regarding sinus rhythm maintenance: 29 patients (74%) with SVC vs. 34 patients (69%) without SVC; $p = 0.607$.

No significant differences were noted when comparing SVC isolation vs. no SVC isolation in the persistent AF subgroup. In-hospital AF recurrences were non-significant in the persistent AF subgroup between the two groups: 14 patients (16%) with SVC vs. 19 patients (10%) without SVC; $p = 0.248$. Additionally, no significant differences were observed in the 3-month follow-up for AF recurrence rates in this subgroup: 17 patients (19%) with SVC vs. 13 patients (13%) without SVC; $p = 0.264$. At the 12-month follow-up, no significant differences were found between the two groups regarding sinus rhythm maintenance: 64 patients (72%) with SVC vs. 75 patients (76%) without SVC; $p = 0.548$.

Multivariate Cox regression analysis found no parameters associated with AF recurrence at the end of the 12-month follow-up. The study demonstrated that adding empirical SVC isolation to the standard pulmonary vein isolation procedure and targeted substrate modification in patients undergoing AF re-ablation did not affect the AF recurrence rate and was not associated with higher complication rates.

Originality and Innovative Contributions of the Thesis

The research topic of the thesis is up to date as Atrial High Rate Episodes (AHRE) represent a new arrhythmic entity with an increasing incidence and complicated management due to the heterogeneity of data. Both predictive factors for AHRE development and their clinical impact and treatment remain subjects of ongoing debate.

Thus, this thesis evaluated both the profile of patients who underwent dual-chamber pacemaker implantation and the predictive factors for AHRE occurrence. One innovative aspect of this thesis was analyzing the relationship between Galectin-3, a novel marker of inflammation and cardiac fibrosis, and AHRE occurrence, highlighting a moderate clinical correlation between elevated serum levels of Gal-3 and the risk of developing AHRE. Another original aspect was investigating the role of other inflammatory biomarkers in AHRE occurrence. Leukocyte count, ESR, and CRP did not correlate with an increased risk of developing AHRE.

Although atrial fibrillation ablation is superior to antiarrhythmic drug therapy in rhythm control, the long-term maintenance of sinus rhythm post-ablation remains unsatisfactory. Numerous ablation strategies have been attempted over time, in addition to the standard pulmonary vein isolation procedure, but their results have been unconvincing. The most frequent source of extrapulmonary arrhythmic foci is the superior vena cava. Thus, we investigated a new strategy for atrial fibrillation ablation, specifically empirical isolation of the superior vena cava in patients who experienced recurrence of atrial fibrillation after the initial procedure. Empirical isolation of the superior vena cava did not show significant benefits compared to the standard pulmonary vein re-isolation technique. Another original element was the concurrent substrate ablation in the left atrium, based on individual patient characteristics.

The importance of this thesis lies in exploring new predictive factors that could identify patients at high risk of developing AHRE. Additionally, the lack of benefits from empirical isolation of the superior vena cava in atrial fibrillation re-ablation procedures underscores the need to identify arrhythmic foci responsible for triggering atrial fibrillation before SVC isolation.