

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Fibrillazione atriale: ablazione o solo terapia farmacologica?

La fibrillazione atriale (FA) è il più comune disturbo del ritmo cardiaco, con una stima di 33.5 milioni di persone colpite in tutto il mondo. All'età di 75 anni, oltre il 10% della popolazione avrà sviluppato FA. È stato riconosciuto che la FA aumenta il rischio di *ictus* trombo-embolico, però aumenta anche il rischio di altre condizioni altamente patologiche, soprattutto di scompenso cardiaco (HF). Come risultato finale, anche nell'era della terapia anti-coagulante, i tassi di mortalità tra i pazienti con FA rimangono fino a due volte superiori a quelli tra i soggetti non portatori di FA.

Per molti pazienti la FA ha anche un importante effetto negativo sulla qualità della vita (QoL), paragonabile a quello osservato nei pazienti con coronaropatia sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o che abbiano subito un infarto miocardico.

I farmaci anti-aritmici sono stati il cardine della terapia della FA per decenni, ma dal 1998 sono comparsi lavori che suggerivano come l'ablazione trans-catetere fosse più efficace nel ridurre recidive e parossismi. Da allora gli interventi si sono estesi ai pazienti a più alto rischio ma i risultati non sono stati univoci.

Ora JAMA ha pubblicato l'esito di due importanti studi, che hanno confrontato l'ablazione con la terapia farmacologica:

- lo studio CABANA, diviso in due articoli con due obiettivi diversi:
  - a. *ictus*, mortalità, sanguinamento e arresto cardiaco (1);
  - b. QoL (2);
- lo studio CAPTAF sulla QoL (3).

Sintesi degli studi			
	CABANA (1)	CABANA (2)	CAPTAF (3)
<b>Disegno</b>	Randomizzato in aperto: ablazione vs terapia farmacologica.		Prospettico randomizzato con valutazione in cieco dei risultati, per valutare se l'ablazione trans-catetere fosse superiore alla terapia anti-aritmica ottimizzata.
<b>End-point primari</b>	<i>Ictus</i> . Arresto cardiaco. Morte. Sanguinamenti.		Qualità della vita. Punteggio nella sottoscala Salute Generale dal <i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)</i> misurata al basale e a 12 mesi (0 = peggiore, 100 = migliore).
<b>End-point secondari</b>	Mortalità per tutte le cause. Mortalità totale o ospedalizzazione per cause CV. Recidive di FA.	QoL	25 obiettivi secondari, che includevano il tempo trascorso in FA dal basale a 12 mesi, misurato con <i>monitor</i> impiantabili.
<b>N pazienti</b>	2.204, da 126 centri in 10 paesi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ablazione = 1.108</li> <li>• farmaci = 1.096</li> </ul>		155 pazienti in 5 centri in Svezia e in Finlandia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 79 ablazione</li> <li>• 76 terapia anti-aritmica</li> </ul>
<b>Sintomatici</b>	Sì		Sì

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

<b>Età</b>	> 65 anni. < 65 anni con $\geq 1$ fattori di rischio per <i>ictus</i> .	< 65 aa	
<b>Periodo</b>	Novembre 2009 - aprile 2016	Luglio 2008 - maggio 2013	
<b>Follow-up</b>	Terminato dicembre 2017	Settembre 2017	
<b>Risultati</b>	L'ablazione confrontata con la terapia medica non ha ridotto significativamente l' <i>end-point</i> primario <sup>1</sup>	Significativo miglioramento a 12 mesi della QoL nei pazienti ablati	Il miglioramento della QoL a 12 mesi era maggiore per i pazienti trattati con ablazione trans-catetere rispetto ai farmaci anti-aritmici <sup>2</sup>
<p><sup>1</sup>La stima sull'effetto del trattamento ablativo è stata influenzata da tassi di eventi inferiori al previsto e dal <i>cross-over</i> del trattamento, che dovrebbe essere considerato nell'interpretazione dei risultati dello studio.</p> <p><sup>2</sup>Sebbene lo studio fosse limitato dall'assenza della procedura in cieco, l'ablazione con catetere può offrire un vantaggio su QoL.</p>			

### Commento editoriale ai due studi (4)

Le condizioni dei pazienti dovevano giustificare una terapia attiva secondo le linee guida (LG), e quindi i pazienti asintomatici comprendevano solo il 10% della popolazione in studio.

La maggior parte dei pazienti (58%) presentava FA persistente o di lunga durata, e l'80% era stato precedentemente trattato con agenti per controllare il ritmo. I medici che eseguivano l'ablazione si attenevano alle indicazioni delle LG internazionali, mantenendo la scoagulazione orale a lungo termine nei pazienti con punteggio CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , indipendentemente dal successo della terapia.

Sebbene precedenti studi randomizzati avessero valutato ablazione trans-catetere vs terapia farmacologica, nessuno era stato disegnato per esaminare l'effetto dell'ablazione su morbilità o mortalità, né aveva arruolato o seguito una popolazione con FA con *end-point* così diversificati.

Il primo articolo del CABANA (1) presenta i risultati primari su esiti CV e mortalità. Nell'analisi *intention-to-treat*, nei pazienti randomizzati per ricevere l'ablazione trans-catetere non si è verificata una significativa variazione nell'*end-point* composito primario di morte, *ictus* invalidante, sanguinamento grave o arresto cardiaco rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere una terapia farmacologica: 8.0% vs 9.2%, rispettivamente, HR 0.86, IC95% 0.65-1.15, P = 0.30.

Come già visto in precedenti studi minori, principalmente su pazienti con FA parossistica, la frequenza di recidive era significativamente minore nei pazienti randomizzati all'ablazione (49.9% vs 69.5%). Il 19.4% dei pazienti randomizzati all'ablazione è stato sottoposto a procedure ripetute.

L'*end-point* secondario di morte e ricovero ospedaliero per motivi CV è stato significativamente ridotto nel gruppo ablazione (51.7% vs 58.1%), principalmente a causa di una minore incidenza di ricoveri per titolazione di farmaci anti-aritmici, tossicità e impianti di *pace-maker*.

I tassi di eventi avversi gravi sono stati bassi per entrambi i gruppi di trattamento.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

Il secondo articolo sullo studio CABANA (2) ha riportato i risultati sulla QoL utilizzando scale convalidate: *Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life* (AFEQT, in cui i punteggi più alti sono migliori) e *Mayo AF-Specific Symptom Inventory* (MAFSI, in cui sono migliori punteggi più bassi). Nell'analisi *intention-to-treat*, i pazienti in entrambi i gruppi di trattamento hanno avuto miglioramenti significativi nel corso dello studio, ma il miglioramento era significativamente maggiore nel gruppo di ablazione: il punteggio AFEQT è passato (dal basale a 12 mesi) da 62.9 a 86.4 nel gruppo ablazione e da 63.1 a 80.9 nel gruppo terapia farmacologica, con una differenza media di 5.3 punti (la differenza è comunemente considerata clinicamente importante se > 5.0 punti). I punteggi di gravità del MAFSI sono stati ridotti in entrambi i gruppi di trattamento, di nuovo in misura maggiore con l'ablazione.

Questi risultati sembrano duraturi e nelle analisi *post-hoc* il beneficio è stato maggiore nei pazienti più sintomatici.

Nello studio CAPTAF (3), è stato esaminato l'effetto sulla QoL (valutata con il *36-item Short Form Health Survey*) dell'ablazione trans-catetere vs terapia anti-aritmica farmacologica in 155 pazienti con FA. Anche qui gli autori hanno trovato un miglioramento significativo, clinicamente rilevante, a 12 mesi dalla randomizzazione, con una differenza media di 8.9 punti a favore del gruppo ablazione.

Due studi separati sulla QoL con risultati coerenti rendono questa osservazione robusta.

Il fatto che gli studi non siano stati condotti in cieco introduce potenziali *bias*. "Accecare" gli studi procedurali di questo tipo sarebbe ideale e potrebbe anche essere possibile, ma aumenta sostanzialmente il costo e la complessità. Questi studi risulterebbero molto più impegnativi e potrebbero non essere facilmente accettati dai pazienti. Comunque un eventuale effetto positivo sulla QoL dovuto a un effetto *placebo* subito dopo la procedura dovrebbe iniziare a ridimensionarsi dopo un anno.

In generale, i pazienti non aderenti tendono a peggiorare e i pazienti nel gruppo in terapia farmacologica spostati all'ablazione hanno, per la maggior parte, caratteristiche a basso rischio.

È, comunque, rassicurante che le analisi *intention-to-treat* e le analisi secondarie non abbiano dimostrato un aumento della mortalità, con tutti i rapporti di rischio che suggeriscono un potenziale beneficio associato all'ablazione con catetere.

I tassi di complicazione con l'ablazione sono stati molto bassi. L'evento avverso grave più comune è stato il tamponamento cardiaco (0.8%); nel 3.4% dei casi si sono verificate complicanze vascolari locali meno gravi, come ematomi e pseudo-aneurismi.

Se è vero che lo studio CABANA non ha raggiunto il suo *end-point* primario nelle analisi *intention-to-treat* (il modo più rigoroso per valutare i risultati), esso fornisce però approfondimenti importanti e clinicamente rilevanti riguardo alle attuali opzioni di trattamento per la gestione della FA. L'ablazione trans-catetere può essere eseguita con successo e in sicurezza nella maggior parte dei pazienti in centri esperti, da parte di operatori qualificati con i bassi tassi di complicanze procedurali raggiunti nel CABANA. Per i pazienti sintomatici, l'ablazione può migliorare la QoL compromessa dalla FA in misura maggiore rispetto alla terapia farmacologica. Tuttavia, anche i pazienti che scelgono la terapia farmacologica probabilmente sperimenteranno miglioramenti significativi in termini di QoL e non hanno un rischio peggiore di *ictus* e morte, le complicazioni più preoccupanti della FA. Pertanto, l'indicazione di sottoporre questi pazienti ad ablazione non è tassativa.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

L'ablazione può avere anche l'ulteriore vantaggio di ridurre i ricoveri per cause CV da FA e i costi. Tuttavia, è importante notare che oltre il 50% dei pazienti randomizzati all'ablazione ha avuto una recidiva di FA a 4 anni e alcuni di questi pazienti possono richiedere ablazioni ripetute. Inoltre, non è noto se l'anti-coagulante possa essere sospeso con sicurezza dopo il successo dell'ablazione nei pazienti con fattori di rischio per *ictus*. Questa ipotesi è in corso di valutazione nello studio OCEAN (*Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial*).

Sebbene CABANA sia il più grande studio eseguito finora, è concepibile che l'ablazione con catetere possa avere benefici anche su morbilità e mortalità, più di quanto abbia potuto rilevare anche uno studio di queste dimensioni. Nell'attuale era di terapia anti-coagulante e gestione basata sulle LG, a 4 anni il tasso di mortalità nel gruppo di trattamento farmacologico (5.3%) era molto inferiore a quanto previsto in base ai controlli storici (12.0% a 3 anni) e l'incidenza dell'*ictus* è stata estremamente bassa (0.7%). Questi aspetti indicano la necessità di studiare un campione molto più ampio rispetto a quello del CABANA per poter rilevare i benefici su mortalità e *ictus*. È anche possibile che esistano sottogruppi di pazienti per i quali i benefici dell'ablazione possono essere diversi: in precedenti studi minori, per esempio, è stata descritta una diminuzione di mortalità nei pazienti con FA, disfunzione sistolica e HF in cui i farmaci anti-aritmici erano stati inefficaci.

In conclusione, lo studio CABANA fornisce una serie di dati aggiuntivi su vantaggi e rischi comparativi dell'ablazione vs la terapia farmacologica. Questo approccio potrebbe avere un ruolo nei centri che offrono l'intera gamma di opzioni per la gestione della FA, insieme ad anti-coagulanti, anti-aritmici e PCI, oltre alle modifiche dello stile di vita, come la perdita di peso che può ulteriormente aumentare il successo di tutte le terapie. La scelta del trattamento migliore alla fine deriverà da una decisione condivisa tra il cardiologo e il paziente.

### Bibliografia

1. Packer DL, et al, for the CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation. The CABANA randomized clinical trial. *JAMA* [2019, 321: 1261-74](#).
2. Mark DB, et al, for the CABANA Investigators. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation. The CABANA randomized clinical trial. *JAMA* [2019, 321: 1275-85](#).
3. Blomström-Lundqvist C, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation. The CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA* [2019, 321: 1059-68](#).
4. Albert CM, Bhatt DL. Catheter ablation for atrial fibrillation. Lessons learned from CABANA. *JAMA* [2019, 321: 1255-7](#).