

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Fibrillazione atriale: ablazione trans-catetere o terapia farmacologica?

Premessa

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, ma 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 2 volte superiori a quelli dei soggetti non portatori di FA.

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

La sintomatologia della FA include palpitazioni, dispnea e facile affaticabilità (ma non solo). Il medico tratta i sintomi della FA con un armamentario terapeutico costituito da farmaci che controllano la frequenza cardiaca, farmaci anti-aritmici e ablazione trans-catetere. I potenziali obiettivi sono migliorare la QoL e ridurre morbilità e mortalità correlate alla malattia.

Gli anti-aritmici sono stati il cardine della terapia per decenni, ma dal 1998 sono cominciate a comparire segnalazioni che suggerivano come l'ablazione trans-catetere fosse più efficace nel ridurre recidive e parossismi. Da allora tale intervento è stato applicato nei pazienti a maggior rischio ma con risultati non univoci. Due importanti studi hanno confrontato ablazione e terapia farmacologica, lo studio CABANA (*Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*), diviso in due articoli con due obiettivi diversi (il primo *ictus*, mortalità, sanguinamento e arresto cardiaco e il secondo QoL) (1,2) e lo studio CAPTAF (*Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation*) sulla QoL (3).

Dall'editoriale di commento ai due studi (4)

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

La maggior parte dei pazienti (58%) presentava FA persistente o di lunga durata, e l'80% era stato precedentemente trattato con anti-aritmici. I medici che eseguivano l'ablazione si attevano alle indicazioni delle LG internazionali, mantenendo l'anti-coagulante orale a lungo termine nei pazienti con punteggio CHA2DS2-VASc ≥ 2 , indipendentemente dal successo percepito della terapia.

Sebbene precedenti studi randomizzati avessero già valutato ablazione 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.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Sintesi degli studi			
	CABANA	CABANA-QoL	CAPTAF
Disegno	Randomizzato in aperto: ablazione vs terapia farmacologica		Prospettico randomizzato con valutazione in cieco dei risultati, per valutare se una strategia di isolamento delle vene polmonari era superiore alla terapia anti-aritmica ottimizzata
End-point primari	Ictus Arresto cardiaco Morte Sanguinamenti		QoL, valutata con SF-36, misurato al basale e a 12 mesi (0 = peggiore; 100 = migliore)
End-point secondari	Mortalità per tutte le cause Mortalità totale o ospedalizzazione per cause CV Recidive di FA	QoL	26 aspetti, che includevano tempo passato in FA dal basale a 12 mesi (misurato con <i>monitor impiantabili</i>)
N pazienti	2.204 da 126 centri in 10 Paesi Ablazione 1.108 vs farmaci 1.096		155 pazienti da 5 centri in Svezia e Finlandia 79 ablazione vs 76 terapia anti-ritmica
Sintomatici	Sì		Sì
Età	> 65 anni < 65 anni con ≥ 1 fattori di rischio per <i>ictus</i>		< 65 anni
Periodo	Novembre 2009-aprile 2016		Luglio 2008-maggio 2013
Follow-up	Terminato dicembre 2017		Settembre 2017
Risultati	Non riduzione significativa dell' <i>end-point</i> primario con ablazione vs terapia medica*	Significativo miglioramento QoL a 12 mesi	Miglioramento QoL a 12 mesi maggiore nei trattati con ablazione vs farmaci anti-aritmici
* Nell'interpretazione dei risultati bisogna considerare il tasso di eventi inferiore al previsto e l'effetto del <i>cross-over</i>			

Lo studio CABANA. Il 19.4% dei pazienti randomizzati all'ablazione è stato sottoposto a procedure ripetute. Entrambi i trattamenti sono risultati efficaci e con bassi tassi di eventi avversi gravi individuali. Nell'analisi *intention-to-treat* (1), non si è verificata una significativa diminuzione (o aumento) nell'*end-point* composito primario di morte, *ictus* invalidante, sanguinamento grave o arresto cardiaco nei pazienti randomizzati ad ablazione (n = 1108) rispetto alla terapia farmacologica (n = 1096): 8.0% vs 9.2% (HR 0.86, IC95% 0.65-1.15, P = 0.30). Come già visto in precedenti studi minori, eseguiti principalmente su pazienti con FA parossistica, i pazienti randomizzati all'ablazione hanno avuto una frequenza significativamente minore di recidive (49.9% vs 69.5%).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

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 impianto di *pacemaker*.

Lo studio CABANA QoL. Nell'analisi *intention-to-treat* i pazienti in entrambi i gruppi di trattamento hanno avuto miglioramenti significativi della QoL valutata utilizzando diverse scale convalidate in pazienti con FA (*Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life – AFEQT - summary* e *Mayo AF-Specific Symptom Inventory - MAFSI*), ma il miglioramento nel gruppo ablazione era significativamente maggiore. A 12 mesi il punteggio medio AFEQT è aumentato (i punteggi più alti indicano migliore QoL), con una differenza media di 5.3 punti a favore del gruppo ablazione (è ritenuta clinicamente importante una differenza > 5.0 punti). Anche i punteggi di gravità del MAFSI sono stati ridotti in entrambi i gruppi (punteggi più bassi indicano miglioramento dei sintomi), ma di nuovo in misura maggiore con l'ablazione rispetto alla sola terapia medica. Nelle analisi *post-hoc*, il beneficio è stato maggiore nei pazienti più sintomatici (P per interazione = 0.02).

Lo studio CAPTAF. Anche qui gli autori hanno trovato a 12 mesi dalla randomizzazione un significativo miglioramento della QoL, clinicamente rilevante, con l'ablazione rispetto alla terapia medica, con una differenza media del gruppo di trattamento di 8.9 punti, come valutato dalla *36-item Short Form Health Survey*.

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*, sebbene qualsiasi effetto positivo sulla QoL rilevato subito dopo la procedura a causa di un effetto *placebo* dovrebbe iniziare a ridimensionarsi in un anno. In studi di questo tipo il disegno in cieco sarebbe ideale e potrebbe essere possibile, al prezzo di un sostanziale aumento di costi e complessità, e di una difficile accettabilità da parte dei pazienti.

In generale, i pazienti non aderenti tendono a peggiorare e i pazienti nel gruppo di terapia farmacologica *shiftati* ad 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 aumento della mortalità, con tutti i rapporti di rischio che suggeriscono un potenziale beneficio associato all'ablazione con catetere.

I tassi di complicanze con l'ablazione erano molto bassi, con l'evento avverso grave più comune costituito dal tamponamento cardiaco, verificatosi nello 0.8% dei casi; complicanze vascolari locali meno gravi, come ematomi e pseudo-aneurismi, si sono verificate nel 3.4%.

Se è vero che il CABANA non ha raggiunto il suo *end-point* primario nelle analisi *intention-to-treat* (il modo più rigoroso per valutare i risultati di uno studio), lo studio fornisce però approfondimenti importanti e clinicamente rilevanti riguardo alle attuali opzioni di trattamento per la gestione della FA. Nella maggior parte dei pazienti l'ablazione trans-catetere può essere eseguita con successo e in sicurezza in centri esperti, con bassi tassi di complicanze procedurali come quelli osservati nel CABANA. Per i pazienti sintomatici con compromissione della QoL indotta dalla FA, la QoL può essere migliorata in misura maggiore dall'ablazione rispetto alla terapia farmacologica. Tuttavia, anche i pazienti che scelgono la terapia farmacologica probabilmente avranno miglioramenti significativi in termini di QoL, senza avere un rischio peggiore delle complicanze più preoccupanti della FA, come *ictus* e morte. Pertanto, in questo momento non vi è alcuna indicazione stringente a sottoporre questi pazienti ad ablazione trans-catetere.

L'ablazione può anche avere l'ulteriore vantaggio di ridurre costi e ospedalizzazioni per cause CV da FA. Tuttavia, è importante notare che oltre il 50% dei pazienti randomizzati ad ablazione ha avuto una recidiva di FA nel corso di 4 anni, e alcuni di questi pazienti possono richiedere ablazioni ripetute. Inoltre, poiché i pazienti con fattori di rischio per *ictus* devono comunque continuare la terapia anti-coagulante come da LG, non è chiaro se l'anti-

Aggiornamenti Scientifici FADOI

coagulante possa essere sospeso con sicurezza in tali pazienti dopo il successo dell'ablazione. Quest'ultima ipotesi è stata testata nello studio OCEAN (*Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation*), di cui attendiamo i risultati.

Il fatto che l'ablazione trans-catetere abbia rilevato benefici più modesti di quanto atteso su morbilità e mortalità, nonostante il CABANA sia il più grande studio finora eseguito, potrebbe dipendere dal fatto che nell'attuale era della terapia anti-coagulante e della gestione basata sulle LG, il tasso di mortalità nel gruppo di trattamento farmacologico (5.3% a 4 anni) era molto inferiore a quanto previsto in base ai controlli storici (12.0% a 3 anni) e che l'incidenza di *ictus* è stata estremamente bassa (0.7% a 4 anni). Nel complesso, questa è un'ottima notizia per i pazienti con FA, ma porta anche alla necessità di raccogliere numeri di pazienti molto più ampi rispetto a quelli del CABANA per riuscire a rilevare benefici su mortalità e *ictus*. È anche possibile che i benefici dell'ablazione siano diversi in alcuni sotto-gruppi di pazienti: ad esempio, in precedenti studi minori la mortalità era ridotta nei pazienti con FA con disfunzione sistolica e HF che avevano fallito con i farmaci anti-aritmici.

In **conclusione**, fondamentale nel determinare il trattamento è una decisione condivisa tra il cardiologo e il paziente. Lo studio CABANA fornisce una serie di dati aggiuntivi riguardanti vantaggi e rischi relativi dell'ablazione trans-catetere rispetto alla terapia farmacologica. Questo approccio potrebbe avere un suo ruolo importante in centri per la gestione completa della FA, che offrono l'intera gamma di opzioni con anti-coagulanti, anti-aritmici e PCI, insieme alle modifiche dello stile di vita, come la perdita di peso, che possono ulteriormente aumentare il successo di ablazione e/o terapie mediche.

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](#).