

Krioabłacja vs. abłacja cewnikiem irygowanym w napadowym migotaniu przedsionków – randomizowane badanie kliniczne

Na podstawie: Armin Luik i wsp. „Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study”. *Circulation*. 2015;132:1311-1319

Dr n. med. Michał M. Farkowski
II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii w Warszawie

Badanie *FreezeAF* zostało przeprowadzone jako odpowiedź na potrzebę porównania bezpieczeństwa i skuteczności dwóch sposobów abłacji napadowego migotania przedsionków (*atrial fibrillation* - AF): abłacji prądem o częstotliwości radiowej (*radiofrequency ablation* - RFA) za pomocą cewnika irygowanego oraz krioabłacji balonowej (*cryoballoon ablation* - CB), w warunkach randomizowanego badania klinicznego. Dotychczasowe doniesienia naukowe wskazywały na porównywalny profil efektywności i bezpieczeństwa tych terapii.

FreezeAF było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym typu *non-inferiority*. Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18-75 lat z napadowym AF udokumentowanym w EKG, którzy doświadczyli ≥ 2 napady arytmii w ciągu 3 mies. poprzedzających kwalifikację i którzy byli leczeni ≥ 1 lekiem antyarytmicznym (w tym beta-adrenolitykiem). Kryteria wyłączenia obejmowały m.in.: wywiad abłacji lub zabiegu operacyjnego w lewym przedsionku (*left atrium* - LA), wymiar LA >55 mm, skrzeplina w uszku lewego przedsionka, ostry zespół wieńcowy, angioplastyka wieńcowa lub zabieg kardiochirurgiczny w ciągu 3 mies. poprzedzających kwalifikację, niewydolność serca w klasie NYHA III-IV lub frakcja wyrzucania $<40\%$, udar lub przejściowy napad niedokrwienny w ciągu 6 mies. poprzedzających kwalifikację, ciąża oraz oczekiwane przeżycie <1 roku. U wszystkich pacjentów kwalifikowanych do badania oceniano morfologię przedsionka i żył płucnych (*pulmonary vein* - PV) w badaniu obrazowym.

Zakwalifikowani pacjenci zostali przydzieleni losowo do grupy badanej – CB i kontrolnej – RFA. W grupie CB, w przypadku balonów pierwszej generacji wykonywano co najmniej dwie aplikacje po 300s na każdą z żył płucnych, a w przypadku drugiej generacji – po dwie aplikacje po 240s.; protokół dopuszczał zmianę średnicy balonu oraz wykorzystanie cewników do krioabłacji punktowej. Zabieg RFA polegał na wykonaniu izolacji żył płucnych przeprowadzanej typowo, z wykorzystaniem system elektroanatomicznego 3D.

Postępowanie po zabiegu było podobne w obu grupach. Jedynym dopuszczonym lekiem antyarytmicznym był beta-adrenolityk. Wizyty kontrolne przeprowadzano w 3, 6, 9 i 12 miesiącu od zabiegu z zachowaniem okresu zaślepienia (*blanking*) dla pierwszych 3 miesięcy po zabiegu. W trakcie wizyty po 3 miesiącach ponownie oceniano PV w badaniu obrazowym. Po 3 i 9 mies. od zabiegu wykonywano przynajmniej 24h Holter EKG, a po 6 i 12 miesiącach – 7- do 14-dniowy Holter



EKG. Powtórne zabiegi ablacji były dozwolone co najmniej po 6 miesiącach i były wykonywane tą samą techniką co pierwszy zabieg.

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował ocenę skuteczności i bezpieczeństwa, czyli brak arytmii przedsiorkowych trwających >30s po okresie zaślepienia oraz brak przetrwałych powikłań: stenoza PV, porażenie nerwu przeponowego (PNP), mózgowy epizod zakrzepowo-zatorowy, krwawienie lub powikłanie naczyniowe do 48h od zabiegu. Wyniki oceniano po 6 miesiącach od zabiegu – efekt pojedynczej ablacji, oraz po 12 miesiącach, kiedy brano pod uwagę również powtórne zabiegi. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. dane nt. przebiegu procedury, czas i dawki promieniowania oraz działania niepożądane. Wszystkie składowe punktów końcowych oceniano znając przydział pacjenta do grupy badanej lub kontrolnej. Analiza statystyczna początkowo zakładała 78% skuteczności leczenia w obu grupach oraz margines *non-inferiority* 15%, ale z powodu niższej niż oczekiwana efektywności leczenia – 65%, w trakcie badania dokonano rekalkulacji wielkości próby z 244 do 314 pacjentów.

W badaniu zrandomizowano 315 pacjentów: 159 do RFA i 156 do CB. Obie grupy pacjentów były zrównoważone pod względem charakterystyki podstawowej: śr. wiek - 61 lat, 60% mężczyzn, choroba wieńcowa - 87%, nadciśnienie tętnicze - 64%, wywiad udaru mózgu - 7%, podobna farmakoterapia i leczenie przeciwkrzepliwie (74% przyjmowało antagonistów wit. K), podobne punktacje CHA2DS2-VASc i HAS-BLED. Anomalie w budowie PV stwierdzono u 24% pacjentów. W grupie CB istotnie rzadziej wykonano ablację cieśni trójdzielnej przed lub w trakcie zabiegu ablacji AF: 13.5 vs. 23.9%, $p=0.018$.

W analizie *intention-to-treat* (ITT), w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego po 6 miesiącach od zabiegu ablacji, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami: RD (*risk difference*) 0.010 (95%CI: - 0.097 - 0.116); podobnie po 12 miesiącach: RD 0.029 (95%CI: -0.074 - 0.132). Wyniki analizy *per protocol* (PP) były podobne. Czas całej procedury był krótszy w grupie CB śr. o 13 minut ($p=0.006$). Czas fluoroskopii był porównywalny: mediana 24 min vs. 25.5 min ($p=0,632$), ale dawka promieniowania była większa w grupie CB o 11.5 Gy·cm² przy ogólnej medianie dawki 56 Gy·cm².

Powtórny zabieg ablacji wykonano u 31 pacjentów w grupie CB i 31 pacjentów w grupie RFA.

Częstość powikłań była większa w grupie CB (12.2% vs. 5%, $p=0.02$), przede wszystkim ze względu na występowanie PNP (5,8% vs. 0%, $p=0.02$), które miało charakter przemijający. Odsetki powikłań naczyniowych, tamponad oraz pozostałych powikłań były małe i porównywalne pomiędzy grupami.

Podsumowując, niniejsze otwarte badanie randomizowane typu *non-inferiority* wykazało brak istotnych różnic pomiędzy krioablacją a RFA u pacjentów z napadowym AF w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego efektywność i bezpieczeństwo zabiegu.

Finansowanie: badanie zainicjowane przez badacza (*investigator-initiated study*), wsparte grantem 20000 Euro przez CryoCath/Medtronic na zakup aparatury holterowskiej.



KOMENTARZ Maria Trusz-Gluza

Ablacja migotania przedsionków (*atrial fibrillation* – AF) jest powszechnie akceptowaną metodą leczenia chorych z tą arytmią, szczególnie z postacią napadową. Podstawowym celem ablacji AF jest wykonanie izolacji żył płucnych. Od lat do tego celu wykorzystuje się energię prądu o częstotliwości radiowej (*radiofrequency* – RF). Jest to jednak zabieg trudny technicznie, wymaga od elektrofizjologa-operatora długiego czasokresu nauki. Nawet w doświadczonych rękach może powodować wystąpienie poważnych powikłań. Krioablacja balonowa jest nowszą techniką stosowaną do izolacji żył płucnych. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że krótszy jest okres nauki operatora potrzebny dla uzyskania samodzielności. Dotychczasowe pojedyncze i mało liczne badania wskazują na najpewniej porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu metod. Potwierdzają to dane z omówionego badania FreezeAF. W najbliższych miesiącach powinniśmy poznać wyniki największego wieloośrodkowego badania z zastosowaniem randomizacji, porównującego obie metody – badania FIRE AND ICE. Obejmie ono populację 572 chorych z napadowym migotaniem przedsionków opornym na farmakoterapię, poddanych krioablacji balonowej lub konwencjonalnej ablacji RF – zobaczymy czy skuteczniejsze i bezpieczniejsze będzie ciepło lub zimno.

