

Ablacja, leki antyarytmiczne i twarde punkty końcowe w terapii migotania przedsionków - randomizowane badanie kliniczne CABANA

Na podstawie: *Packer D i wsp. 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 Mar 15. doi: 10.1001/jama.2019.0693.*

Dr n. med. Michał M. Farkowski

Instytut Kardiologii w Warszawie

Badanie CABANA było długo oczekiwanym randomizowanym badaniem klinicznym, które miało udowodnić przewagę ablacji przezskórnej (catheter Ablation, CA) nad leczeniem antyarytmicznym (antiarrhythmic drugs, AAD) migotania przedsionków (AF) w zakresie śmiertelności ogólnej. Szereg niekorzystnych czynników, lub błędów metodycznych, spowodował wypaczenie wyniku i brak jego istotności statystycznej. Należy podkreślić, że zarówno wyniki badań obserwacyjnych, analiz baz administracyjnych oraz metaanaliz badań klinicznych wskazywały jednoznacznie na przewagę CA nad AAD w terapii AF w zakresie twardych punktów końcowych.

CABANA było wieloośrodkowym (126 ośrodków z 10 krajów), otwartym badaniem klinicznym, do którego kwalifikowano pacjentów ≥ 65 r.ż. lub młodszych, ale z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru ośrodkowego układu nerwowego, kierowanych do pierwszorazowej CA AF; do głównych kryteriów wyłączenia należały: historia CA w lewym przedsionku i nieskuteczne leczenie ≥ 2 AAD. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy badanej - CA i kontrolnej - AAD, w której zachęcano do początkowej strategii kontroli rytmu. Ablacja AF obejmowała co najmniej izolację żył płucnych, dodatkowe aplikacje (linie, etc.) pozostawiono do decyzji operatora; nawrót AF definiowano jako trwający co najmniej 30s epizod arytmii. Wizyty kontrole odbywały się po 3, 6, 12 miesiącach, a następnie co pół roku. Wszystkie punkty końcowe oceniał zewnętrzny komitet.

Analizę statystyczną oparto na założeniu 12% śmiertelności w grupie AAD w przeciągu 3 lat oraz dopuszczono *cross-over* do grupy CA wynoszący aż 25%. Początkowo, I-rzędowym punktem końcowym badania była śmiertelność ogólna, ale z powodu przewlekającej się, niskiej rekrutacji, w 2013 roku (ponad trzy lata od rozpoczęcia badania) zredukowano docelową populację pacjentów poprzez zamianę tego punktu na złożony punkt końcowy (zgon, ciężki udar, poważne krwawienie lub zatrzymanie krążenia) oraz wydłużenie okresu obserwacji do czterech lat.

Pomiędzy listopadem 2009 i kwietniem 2016 włączono do badania 2204 pacjentów: 1108 do grupy CA i 1096 do grupy AAD; mediana czasu obserwacji w badaniu 48,5 miesiąca (IQR 29,9-62,1 miesiąca). Charakterystyki chorych w obu grupach były porównywalne: mediana wieku 67-68 lat, 63% mężczyzn, napadowe AF 47%, mediana CHA₂DS₂-VASc 3. W grupie badanej ok 9% pacjentów ostatecznie nie poddano CA, u 19,4% wykonano powtórna



procedurę, a 26,5% stosowało AAD na końcu okresu obserwacji. W grupie kontrolnej, 88,4% pacjentów otrzymało przynajmniej jeden AAD kontrolujący rytm serca, ale aż u 27,5% ostatecznie wykonano CA.

Złożony punkt końcowy wystąpił u 89 (8.0%) pacjentów w grupie CA i 101 (9.2%) w grupie kontrolnej, HR 0,86 [95%CI 0,65-1,15]; log-rank P = 0.30; żadna ze składowych pierwszorzędownego punktu końcowego nie osiągnęła istotności statystycznej. Zgon bez względu na przyczynę wystąpił u 58 (5.2%) chorych w grupie badanej i 67 (6.1%) w grupie kontrolnej, HR 0,85 [95% CI 0,60-1,21]; log-rank P = 0.38.

Działania niepożądane w grupie CA obejmowały tamponadę - 0,8% oraz powikłania miejscowe: tętniaki rzekome 1,1% oraz małe krwiaki 2,3%. W grupie kontrolnej zanotowano przypadki zaburzeń funkcji tarczycy - 1,6% oraz działanie proarytmiczne AAD 0,8%.

Badanie CABANA ma liczne ograniczenia: mniejsza niż zakładana rekrutacja, zdecydowanie mniejsze niż zakładane ryzyko zgonu w grupie AAD, istotny przepływ pacjentów z grupy badanej do CA zaburzający istotnie randomizację, wreszcie zmieniające się techniki CA oraz filozofia leczenia AF na przestrzeni wielu lat trwania badania.

Podsumowując, badanie CABANA, przy uwzględnieniu wszystkich ograniczeń, nie wykazało wyższości ablacji migotania przedsionków nad leczeniem farmakologicznym w zakresie pierwotnego złożonego punktu końcowego lub śmiertelności ogólnej.

Finansowanie: National Institutes of Health, St Jude Medical Foundation and Corporation, BiosenseWebster Inc, Medtronic Inc, Boston Scientific Corp.

KOMENTARZ: Maria Trusz-Gluza

Długo oczekiwane badanie CABANA to pierwsze duże badanie z zastosowaniem randomizacji, porównujące efekty ablacji i leczenia farmakologicznego z uwzględnieniem „twardych” punktów końcowych u chorych z AF. Wyniki przedstawiono po raz pierwszy na kongresie Heart Rhythm Society w maju 2018 roku, ale publikacja ukazała się dopiero w marcu 2019 roku. W międzyczasie pojawiło się wiele komentarzy na temat uzyskanych wyników i ich interpretacji.

Do badania włączono zdrowszą niż planowano populację chorych z AF (wiek ≥ 75 lat - 14%, choroba niedokrwienna serca - 19%, niewydolność serca - 15%, LVEF $\leq 35\%$ - tylko 4,5%). Wstępnie zakładano 3-letnią śmiertelność na poziomie 12%, a ostatecznie wyniosła ona 4,1%. Dlatego w trakcie badania wprowadzono złożony pierwotny punkt końcowy zastępujący ogólną śmiertelność. Kolejną cechą charakterystyczną badanej populacji był duży udział pacjentów z przetrwałym AF, także z długotrwałym przetrwałym.

Zgodnie z protokołem badania w grupie leczonych farmakologicznie przewidywano zarówno starania o utrzymanie rytmu zatokowego jak i wyłącznie kontrolę częstości rytmu komór. Ostatecznie jednak aż u 88,4% badanych podjęto walkę o rytm zatokowy, ale ≥ 2 próby z AAD przeprowadzono tylko u 18% chorych. Najczęściej stosowano amiodaron (32%), rzadziej sotalol (22%) lub flekainid (22%). Należy dodać, że aż 44,6% pacjentów z ramienia ablacji poza okresem 3 miesięcy po zabiegu przyjmowało jakiś AAD.



Wyniki analizy według powszechnie obowiązującej zasady *intention to treat* (ITT) nie potwierdziły wyższości ablacji w zakresie pierwotnego złożonego punktu końcowego oraz ogólnej śmiertelności. W omawianej publikacji przedstawiono wyniki dotyczące jedynie 3 z wielu wtórnych punktów końcowych: ogólnej śmiertelności, zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) oraz nawrotu AF. Analiza ITT wykazała istotną redukcję zgonu lub CV hospitalizacji [HR 0,83 (95% CI 0,74-0,93); p=0,01]. Jednak analiza danych zawartych w suplemencie do publikacji pokazuje, że duża część hospitalizacji w grupie lekowej wynikała z nadzoru szpitalnego przy wprowadzaniu AAD lub z potrzeby wszczepienia stymulatora serca. Ryzyko nawrotu AF było mniejsze w grupie ablacji [HR 0,52 (95% CI: 0,45-0,60); p<0,01], jednak dla wielu chorych nie było to leczenie eliminujące AF.

Jedną z ważnych przyczyn uzyskanych wyników był znaczny *cross-over* między badanymi grupami. Mimo przydziału do danej grupy zgodnie z randomizacją u 9,2% chorych nie wykonano ablacji, a 27,5% chorych z grupy leczenia farmakologicznego poddano ablacji. Dlatego Autorzy dodatkowo przedstawili wyniki analiz *As treated* (porównanie pacjentów faktycznie leczonych ablacją lub farmakologicznie) i *Per protocol* (porównanie pacjentów, którzy faktycznie otrzymali leczenie zgodnie z randomizacją). Tak przeprowadzone analizy wykazały przewagę ablacji nad leczeniem farmakologicznym w zakresie pierwotnego złożonego punktu końcowego [*As treated* - HR 0,67 (95% CI 0,50 - 0,89); p=0,006. *Per protocol* - HR 0,73 (95% CI 0,54 - 0,99); p=0,046].

Szeroka dyskusja nad wynikami badania CABANA zmierza w dwóch odrębnych kierunkach. Eksperti zajmujący się badaniami klinicznymi uważają, że zgodnie z filozofią badań randomizowanych najważniejsze są wyniki analizy ITT. Oznacza to, że w badaniu nie wykazano przewagi ablacji nad leczeniem farmakologicznym pod względem wpływu na ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego oraz śmiertelność. Tymczasem elektrofizjolodzy praktycy są zdania, że bardzo wielu chorych nie otrzymywało leczenia wyznaczonego przez randomizację i dlatego nie można pominąć wyników dodatkowych analiz, które wykazały przewagę ablacji nad leczeniem farmakologicznym.

Podsumowując wyniki badania CABANA należy stwierdzić, że potwierdzają one słuszność zaleceń zawartych w różnych dokumentach wytycznych poświęconych wskazaniom do ablacji: zabieg zaleca się u chorych z objawowym AF, gdy nieskuteczny jest co najmniej 1 lek antyarytmiczny klasy I lub III.

