

## **Ablacja podłoża arytmii vs. intensyfikacja leczenia antyarytmicznego w profilaktyce wtórnej arytmii komorowych u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną – randomizowane badanie kliniczne VANISH**

Na podstawie: *John L. Sapp i wsp. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. N Engl J Med 2016;375:111-21.*

Dr n. med. Michał M. Farkowski

Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

Badanie *Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalated Antiarrhythmic Drug Therapy in Ischemic Heart Disease* (VANISH) miało odpowiedzieć na pytanie o aktualną rolę leków antyarytmicznych (*antiarrhythmic drugs*, AAD) w erze ablacji przezskórnych (*radiofrequency ablation*, RFA) stosowanych w leczeniu pacjentów z wywiadem zawału serca, którzy mieli nawracające częstoskurcze komorowe (*ventricular tachycardia*, VT).

VANISH było randomizowanym badaniem klinicznym do którego zaproszono ośrodki regularnie wykonujące RFA podłoża VT w strukturalnej chorobie serca. Do badania kwalifikowano pacjentów po zawale serca, z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (ICD), u których doszło w ciągu ostatnich sześciu miesięcy do nawrotu VT pomimo leczenia farmakologicznego lekami z grup I lub III. Epizod arytmii definiowano jako: adekwatne wyładowanie ICD,  $\geq 3$  terapie ATP (*antitachycardia pacing*) przy czym co najmniej jeden napad VT był objawowy,  $\geq 3$  epizody VT w ciągu 24h (burza elektryczna, *electrical storm*, ES), utrwalone VT poniżej progu detekcji ICD; VT miało mieć monomorficzny charakter i częstość  $< 250/\text{min}$ . Pacjentów kwalifikowano losowo w stosunku 1:1 do dwóch grup: leczonych ablacją (grupa RFA) i leczonych eskalacją farmakoterapii antyarytmicznej (grupa AAD). W grupie RFA zabieg przeprowadzano w ciągu 14 dni od randomizacji; oczekiwany punkt końcowy ablacji: brak indukcji jakichkolwiek VT. W grupie AAD postępowano zależnie od terapii podstawowej. U pacjentów nie leczonych dotychczas amiodaronem, włączano lek wg schematu 400 mg x2 przez 2 tyg., potem 400 mg x1 przez 4 tyg., a następnie 200 mg x1. U pacjentów leczonych uprzednio amiodaronem w dawce  $< 300$  mg, zwiększano dawkę leku wg schematu 400 mg x2 przez 2 tyg., potem 400 mg x1 przez 1 tyg., a następnie 300 mg x1. Wreszcie, u pacjentów leczonych amiodaronem w dawce  $\geq 300$  mg, dołączano meksyletynę w dawce 200 mg x3. Wszyscy pacjenci mieli zaprogramowane ICD wg standardowego protokołu.

Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy obejmował zgon bez względu na okres badania lub ES lub adekwatne wyładowanie ICD co najmniej 30 dni od randomizacji (okres pozwalający na rozwinięcie efektu AAD lub wykonanie RFA). Pozostałe punkty końcowe obejmowały m.in. poszczególne składowe pierwszorzędowego punktu końcowego oraz poważne zdarzenia niepożądane. Wszystkie zapisy ICD były analizowane przez niezależny komitet nie znający przydziału pacjenta do grupy. Pierwotnie założono dwuletni okres obserwacji, ale wyższy niż zakładano odsetek obserwowanych zdarzeń w grupie AAD pozwolił na skrócenie okresu obserwacji pod koniec badania do 1 roku.



Pomiędzy lipcem 2009 a listopadem 2014, w 22 ośrodkach zrekrutowano 259 pacjentów: 132 zrandomizowano do RFA, a 127 do AAD. Charakterystyka podstawowa pacjentów: śr. wiek ok. 70 lat, 93% płci męskiej, średni czas od zawału serca ok. 16 lat, śr. frakcja wyrzucania lewej komory ok 31%, ok. 20% układów resynchronizujących; blisko 60% pacjentów stosowało amiodaron w dawce < 300 mg przed włączeniem do badania.

W zakresie wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego, ablacja arytmii okazała się skuteczniejsza: 78/132 (59.1%) vs. 87/127 (68.5%), HR 0.72; 95% CI, 0.53 - 0.98; P = 0.04.

W trakcie badania zmarło 36 (27.3%) vs. 35 (27.6%) pacjentów, HR 0.96; 95% CI, 0.60 - 1.53; P = 0.86, a adekwatne wyładowanie ICD wystąpiło u 50 (37.9%) vs. 54 (42.5%), HR 0.77; 95% CI, 0.53 - 1.14; P = 0.19), odpowiednio w grupach RFA i AAD. Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie adekwatnych terapii ATP lub nieadekwatnych wyładowań ICD.

W grupie RFA zanotowano mniej epizodów ES – 32 (24.2%) vs. 42 (33.1%), HR 0.66; 95% CI, 0.42 - 1.05; P = 0.08 oraz mniej przypadków VT poniżej progu detekcji ICD – 3 (2.3%) vs. 8 (6.3%), HR 0.33; 95% CI, 0.09 – 1.25; P = 0.09, ale oba te wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

W grupie AAD częściej obserwowano działania niepożądane związane z leczeniem (51 vs. 22, P = 0.002) oraz u większej liczby pacjentów (39 vs. 20, P = 0.003). Należały do nich m.in.: dwa zgony z powodu toksyczności płucnej oraz jeden z powodu niewydolności wątroby, przypadki niewydolności wątroby nie prowadzące do zgonu oraz drżenia/ataksja (po 6 pacjentów każdy, vs. 0 pacjentów w grupie RFA, P = 0.01 dla obu porównań). W grupie RFA częściej obserwowano duże krwawienia (3 vs. 1 w AAD), uszkodzenie naczyń (3 vs. 0), perforację serca (2 vs. 1) lub jatrogeny blok przedsionkowo-komorowy (1 vs. 0); wszystkie porównania bez istotności statystycznej.

Autorzy podają następujące ograniczenia badania: relatywnie małą grupę badaną nie pozwalającą np. na miarodajną ocenę śmiertelności pacjentów, zmienną efektywność ablacji VT w zależności od ośrodka wykonującego zabieg oraz rekrutację pacjentów z zaawansowaną chorobą serca co może ograniczać generalizację wyników analiz na inne populacje.

Podsumowując, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne VANISH wykazało przewagę ablacji podłoża arytmii nad eskalacją leczenia antyarytmicznego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną, ICD i nawracającymi częstoskurczami komorowymi pomimo leczenia antyarytmicznego lekami z grup I lub III. Natomiast różnice pomiędzy składowymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi, w tym śmiertelność ogólna, nie były istotne statystycznie.

Finansowanie: Canadian Institutes of Health Research, St. Jude Medical i Biosense Webster.



## KOMENTARZ: Maria Trusz-Gluza

VANISH to bardzo ważne randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność ablacji przedsionkowej i intensywnej farmakoterapii antyarytmicznej w ramach prewencji wtórnej u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną i VT.

Po pierwsze, badanie wykazało przewagę ablacji podłoża VT nad farmakoterapią, ale dotyczyło to głównie chorych, u których wyjściowo nieskuteczny był amiodaron. Ablację wykonywano w doświadczonych pracowniach elektrofizjologicznych, jednak z użyciem różnych strategii i technik, co mogło determinować uzyskane efekty.

Po drugie, objawy niepożądane występowały częściej u otrzymujących AAD i były następstwem stosowania w ramach intensyfikacji farmakoterapii dużych dawek amiodaronu. Był on wówczas dość skuteczny, ale szkodliwy. Stwierdzono aż 2 zgony wtórne do amiodaronowych powikłań płucnych. Badanie pokazuje także, że AAD, a szczególnie amiodaron, powodują zmniejszenie częstotliwości VT, w efekcie poniżej progu detekcji przez ICD. Stanowiąc to może dodatkowe zagrożenie dla pacjenta.

Po trzecie wreszcie, warto zwrócić uwagę na charakterystyczne cechy badanej populacji, czyli pacjentów z problemem VT po zawale serca. Są to: dawno przebyty zawał lub zawały serca ( $\geq 10$  lat), przebyte rewaskularyzacje (przezskórne i/lub chirurgiczne) i stosunkowo niezła funkcja lewej komorowy (LVEF średnio  $>30\%$ ). Bardzo podobni byli chorzy w innych tego typu badaniach, takich jak VTACH, SMASH VT i BERLIN VT.

