

PROMP-AF TRIAL

JAMA | **Original Investigation**

Pulmonary Vein Isolation With Optimized Linear Ablation vs Pulmonary Vein Isolation Alone for Persistent AF The PROMPT-AF Randomized Clinical Trial

Caihua Sang, MD; Qiang Liu, MD; Yiwei Lai, MD; Shijun Xia, MD; Ruhong Jiang, MD; Songnan Li, MD; Qi Guo, MD; Qifan Li, MD; Mingyang Gao, MD; Xueyuan Guo, MD; Lihong Huang, MD; Nian Liu, MD; Chenxi Jiang, MD; Song Zuo, MD; Xiaoxia Liu, MD; Mengmeng Li, MD; Weili Ge, MD; Shangming Song, MD; Lianghua Chen, MD; Shuanglun Xie, MD; Jiangang Zou, MD; Ke Chen, MD; Xiangfei Liu, MD; Hesheng Hu, MD; Xinhua Wang, MD; Jinlin Zhang, MD; Zhaojun Wang, MD; Chi Wang, MPH; Liu He, PhD; Chao Jiang, MD; Ribo Tang, MD; Ning Zhou, MD; Yunlong Wang, MD; Deyong Long, MD; Xin Du, MD; Chenyang Jiang, MD; Laurent Macle, MD; Jianzeng Dong, MD; Changsheng Ma, MD; for the PROMPT-AF investigators

**Skuteczność ablacji substratu pozażylnego w przetrwałym
migotaniu przedsionków –wyniki randomizowanego badania
PROMP-AF**

Opracowanie: Jan Ciszewski

Komentarz: Ewa Jędrzejczyk-Patej

Wprowadzenie

- Skuteczna izolacja ujść wszystkich żył płucnych (*pulmonary vein isolation*, PVI) jest nieodzownym elementem każdej ablacji podłoża migotania przedsionków (*atrial fibrillation*, AF). Do tej pory jest to jedyna terapia zabiegowa, która ma udowodnioną skuteczność popartą badaniami randomizowanymi.
- W przetrwałym migotaniu przedsionków skuteczność PVI w zapobieganiu nawrotom jest zdecydowanie niższa niż w przypadku ablacji napadowej formy AF, sięgając jedynie ok 40-60% (w zależności od długości czasu obserwacji i dokładności metody badającej nawroty AF).
- Dotychczasowe badania nie wykazały, żeby ablacja substratu poza PVI poprawiała skuteczność ablacji przetrwałego AF, jednak, szczególnie w przypadku ablacji cieśni mitralnej (*mitral isthmus*, MI) i ablacji żyły Marshalla (*vein of Marshall*, VOM) dokładniejsze analizy sugerują, że za brak efektu ablacji może odpowiadać ograniczona skuteczność dotychczasowych metod ablacji w uzyskaniu trwałej izolacji w/wym. struktur.
- Niniejsze badanie miało na celu ocenę, czy rutynowe wykonanie dodatkowych trzech liniowych aplikacji poza PVI w postaci wykonania 1) linii w dachu lewego przedsionka, 2) izolacji cieśni mitralnej z łącznym wykorzystaniem ablacji alkoholowej żyły Marshalla (*ethanol infusion of the vein of Marshall*, EIVOM) oraz aplikacji RF i ablacji cieśni trójdzielno-żylniej wpływa na skuteczność ablacji u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków.

Metodyka

- Typ badania:
Wieloośrodkowe badanie randomizowane
- Populacja badana:
 - przetrwałe AF (definiowane jako aktualnie trwający epizod AF trwający ≥ 3 miesiące)
 - nieskuteczność co najmniej 1 leku antyarytmicznego
 - bez wywiadu wcześniej wykonywanej ablacji
- Kryteria wyłączenia (m.in.):
 - LA>60mm
 - EF<30%
 - przeciwwskazania do ablacji lub antykoagulacji

Metodyka

- Randomizacja 1:1 do jednej z form ablacji RF*:

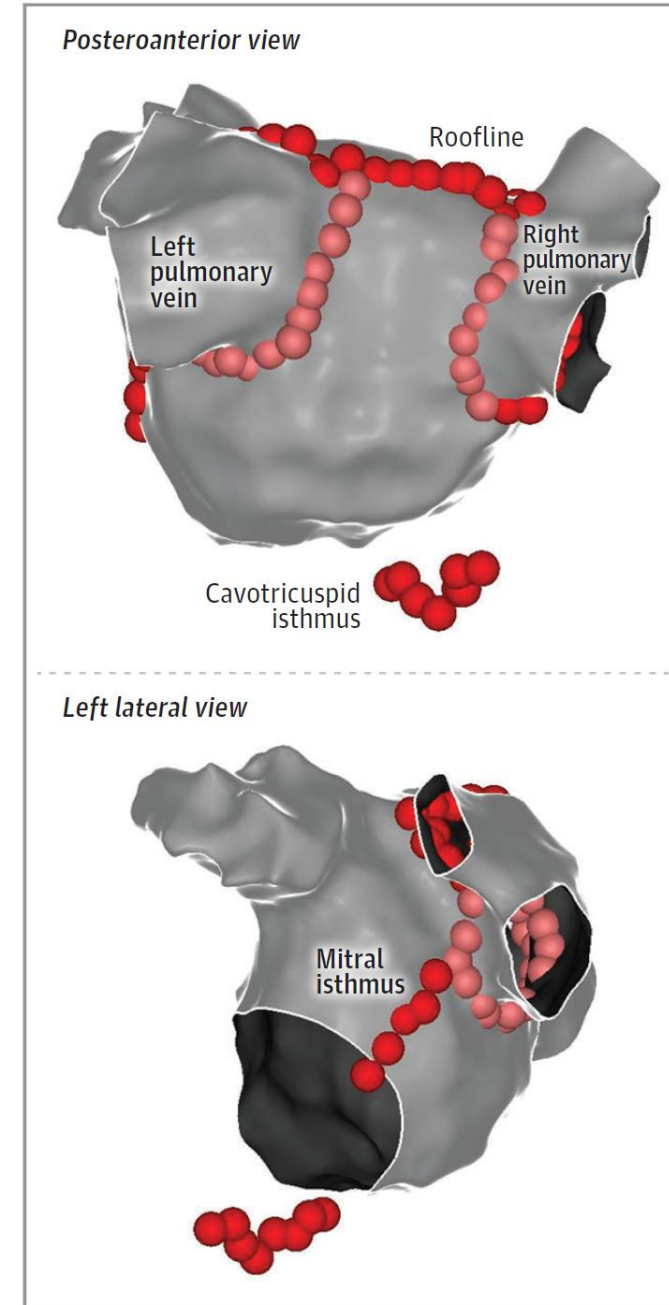
-ipsilateralna izolacja żył płucnych (PVI) (2C)

VS

- ipsilateralna izolacja żył płucnych + ablacja alkoholowa żyły Marshalla + wykonanie trzech linii: w dachu lewego przedsionka, w cieśni trójdzielno-żylniej, dolnej cieśni mitralnej (2C3L),**

* - przy pomocy systemu CARTO™, elektroda mapująca Pentaray®, elektrody ablacyjne: SmartTouch Thermocool®/SmartTouch Thermocool Surroundflow®, Biosense Webster Inc - J&J®

** - jako dopełnienie ablacji alkoholowej, możliwe aplikacje „epikardialne” w obrębie zatoki wieńcowej



Metodyka

- Obserwacja:
 - **12 miesięcy**
 - Kontakt w 1, 3, 6 i 12 miesiącu
 - Ocena rytmu:
 - na podstawie przyklejanych 1-odprowadzeniowych rejestratorów arytmii. Co najmniej 24h/tydzień przez cały okres 12 miesięcznego okresu obserwacji.
 - Oceniano również wszystkie inne dostępne rejestracje EKG pacjentów (np. zapisy Holter EKG, rejestracje EKG w przypadku konieczności hospitalizacji itp.)

Metodyka

- Punkty końcowe - oceniane z wyłączeniem 90-dniowego okresu zaślepienia po zabiegu ablacji (tzw. „blanking period”):
 - **I rzędowy – brak wystąpienia ≥ 30 sekundowego napadu tachyarytmii przedsionkowej (migotanie/trzepotanie przedsionków/częstoskurcz przedsionkowy)***
- Punkty II rzędowe – zarówno podczas jak i bez leczenia antyarytmicznego:
 - brak nawrotów jakichkolwiek arytmii przedsionkowych
 - brak nawrotów jakichkolwiek arytmii przedsionkowych po kolejnej ablacji
 - brak nawrotów częstoskurczów przedsionkowych lub trzepotania przedsionków
 - ładunek AF
 - zmiany jakości życia – oceniane przy pomocy kwestionariuszy AFQT i EQ-5D-3L

* - ponowne włączenie leków antyarytmicznych, wykonanie kardiowersji elektrycznej lub ponownej ablacji jakiejkolwiek arytmii przedsionkowej uznawane było jako wystąpienie punktu I rzędowego

Wyniki



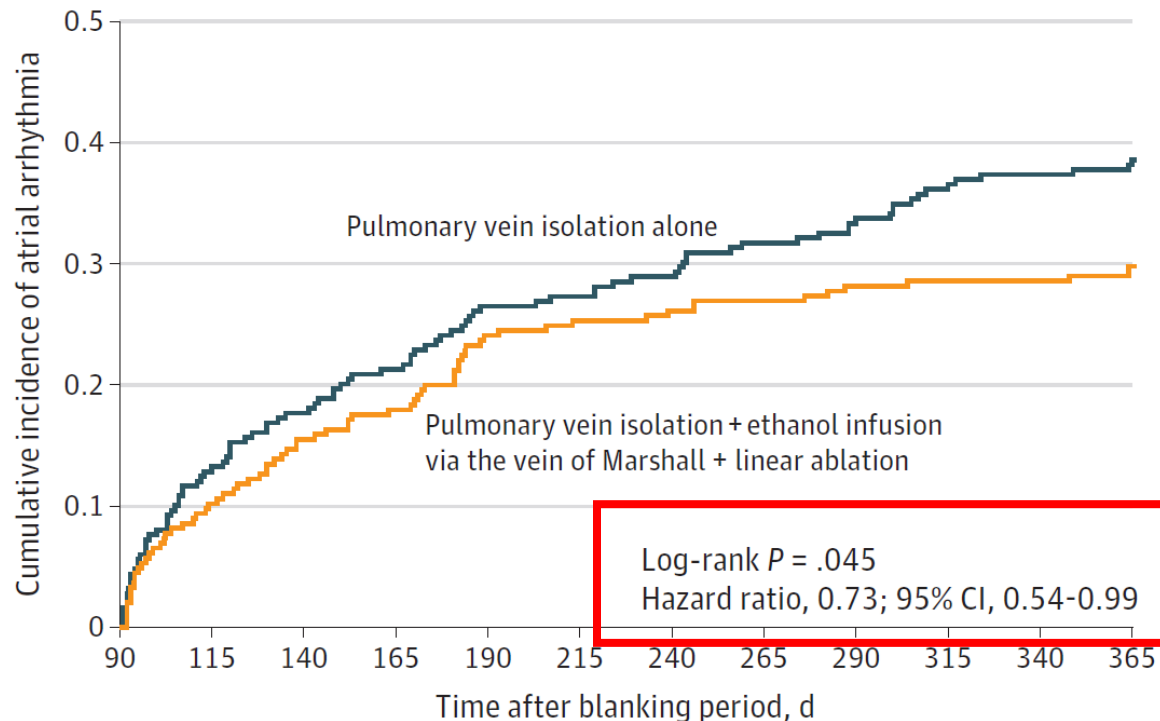
- 12 referencyjnych ośrodków chińskich
- Rekrutacja: sierpień 2021 – czerwiec 2023
- Populacja:
 - **N: 495**
 - Wiek: śr. 61 lat
 - Ok 73% mężczyźni
 - Mediana CHA₂DS₂-VASc – 1 punkt
- Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w charakterystyce podstawowej
- Brak istotnych różnic w jakości monitorowania EKG pomiędzy grupami
(choć wymagany przez badaczy minimalny czas monitoringu 24h/7 dni osiągnięto jedynie u 31% w każdej z badanych grup!!!)

	No. (%) of patients	
	PVI + EIVOM and linear ablation (n = 246)	PVI alone (n = 249)
Age, mean (SD), y	61.3 (9.9)	61.0 (9.5)
≥65	103 (41.9)	97 (39)
Female	66 (26.8)	68 (27.3)
Male	180 (73.2)	181 (72.7)
Duration of persistent AF diagnosis, median (IQR), months	12 (5-24)	12 (4-24)
Long-standing persistent AF ^a	113 (45.9)	89 (35.7)
Hypertension	136 (55.3)	130 (52.2)
Diabetes	32 (13)	27 (10.8)
Ischemic stroke or TIA	14 (5.7)	17 (6.8)
Coronary heart disease ^b	11 (4.5)	5 (2)
Heart failure	22 (8.9)	31 (12.4)
New York Heart Association >II ^c	13 (5.3)	7 (2.8)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, median (IQR) ^d	1 (1-2)	1 (0-2)
LA diameter		
Mean (SD), mm ^e	42.8 (6.1)	42.8 (4.5)
>45 mm ^e	84 (34.1)	83 (33.3)
Ejection fraction, mean (SD), % ^e	61.3 (7.6)	61.1 (8)
Ejection fraction <50% ^e	15 (6.1)	19 (7.6)

Wyniki – brak nawrotów jakiejkolwiek arytmii przedsionkowej ≥ 30 sek
(punkt I rzędowy)



**Istotnie niższe ryzyko nawrotu arytmii przedsionowych w grupie 2C3L
w porównaniu do standardowej izolacji żył płucnych**



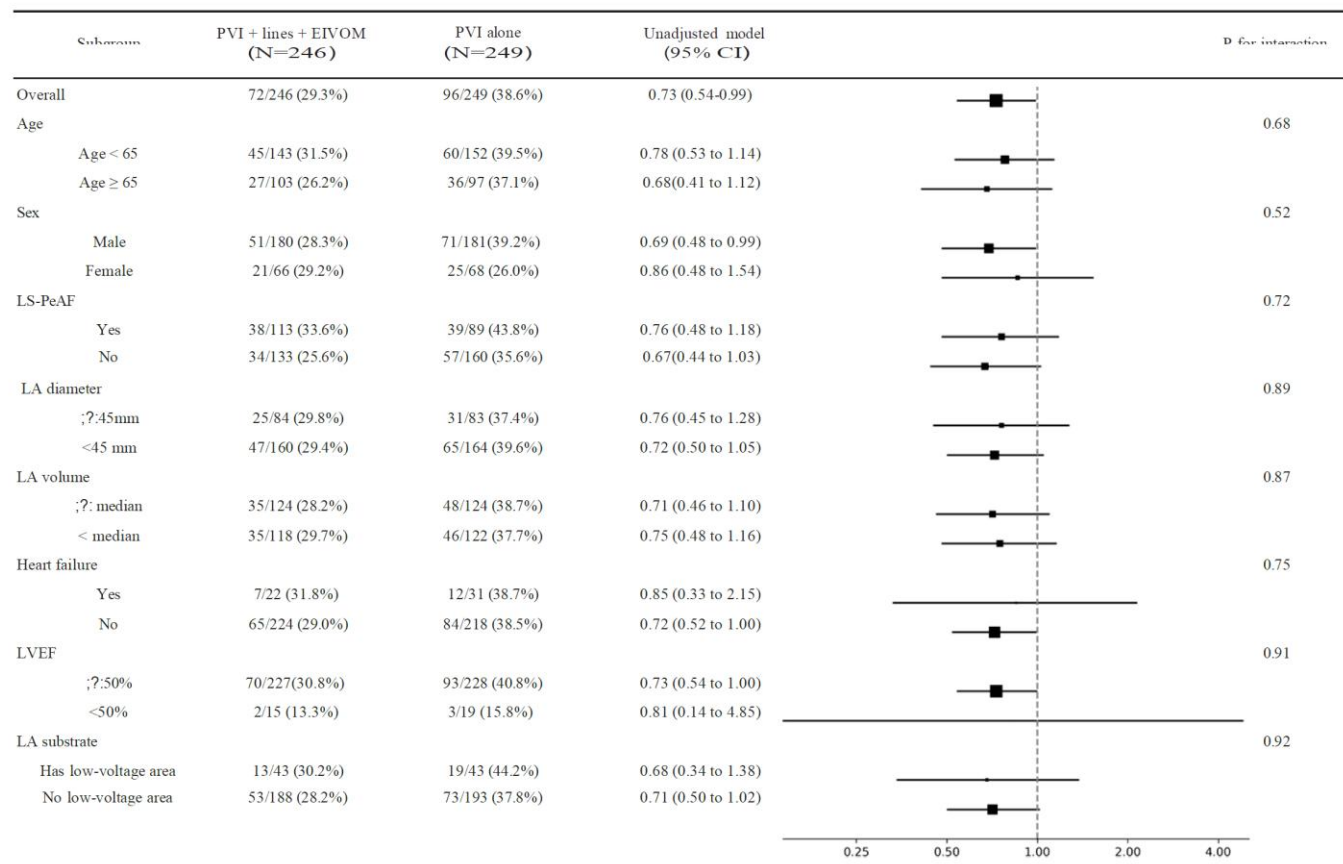
70,7% vs 61,5%

Wyniki – punkt I rzędowy, analiza podgrup



Wyżej omawiany efekt nie był ograniczony do żadnej z predefiniowanych podgrup

eFigure 7. Forest plot for prespecified subgroup analysis



Wyniki punktów drugorzędowych



Brak istotnych różnic w zakresie punktów drugorzędowych

Table 2. Primary and Secondary Outcomes

	No. (%)		(95% CI)		
	PVI + EIVOM and linear ablation (n = 246)	PVI alone (n = 249)	Absolute difference	Hazard ratio	P value
Primary outcome without antiarrhythmic drugs : 12-mo freedom from					
Atrial arrhythmias after single ablation	174 (70.7)	153 (61.5)	9.2 (1.0 to 17.6)	0.73 (0.54 to 0.99)	.045
Secondary outcome with or without antiarrhythmic drugs: 12-mo freedom from					
Atrial arrhythmias	180 (73.2)	161 (64.7)	8.5 (0.4 to 16.6)	0.74 (0.53 to 1.01)	.06
AF	188 (76.4)	174 (69.9)	6.5 (−1.2 to 14.3)	0.77 (0.55 to 1.09)	.14
Atrial arrhythmias after multiple ablations	191 (77.6)	181 (72.7)	5.1 (−2.6 to 12.6)	0.81 (0.57 to 1.16)	.31
AFL or AT	212 (86.2)	206 (82.7)	3.5 (−2.9 to 9.8)	0.79 (0.51 to 1.24)	.25

Abbreviations: AF, atrial fibrillation;
AFL, atrial flutter; AT, atrial
tachycardia; EIVOM, ethanol infusion
via the vein of Marshall;
PVI, pulmonary vein isolation.

Wyniki – bezpieczeństwo



Table 3. Procedure-Related Adverse Events

	No. of adverse events	
	PVI + EIVOM and linear ablation	PVI
Cardiac		
Tamponade		
Requiring pericardiocentesis	1	1
Requiring surgery	1	0
Pericarditis or pericardial effusion not requiring drainage ^{a,b}	7	0
Coronary event ^c	1	1
Third-degree atrioventricular block	0	1
Vascular		
Pseudoaneurysm of femoral artery	1	1
Deep venous thrombosis	1	0
Other		
Postprocedural fever	1	1
Antiarrhythmic drugs related complication	0	1

Abbreviations: EIVOM, ethanol infusion via the vein of Marshall; PVI, pulmonary vein isolation.

^a Diagnosis of pericarditis should meet at least 2 of the following criteria: pericarditis chest pain; pericardial rubs; incident widespread ST elevation or PR suppression on surface electrocardiograph (ECG); or pericardial effusion.

^b Defined as mild to moderate pericardial effusion without ECG changes and pericarditis chest pain, identified by opportunistic or other symptom-triggered echocardiograms within 30 days after the procedure.

^c Including transient ST-T elevation with chest pain during the procedure, which does not require further coronary intervention or prolonged hospitalization.

Sumarycznie nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami ($P=0.15$), jednak zwraca uwagę wystąpienie u 7 pacjentów leczonych ablacją z wykonaniem linii i EIVOM odczynów osierdziowych/zapalenia osierdza nie wymagających nakłucia worka osierdziowego w porównaniu do 0 takich przypadków w grupie leczonej standardowo PVI.

Wnioski

Wykonanie dodatkowych linii oraz ablacji alkoholowej żyły Marshalla wiąże się z niższym ryzykiem nawrotu arytmii przedsionkowych u pacjentów z przetrwałym migotaniem przedsionków w obserwacji 12-miesięcznej, u których przerwano leczenie antyrytmiczne po zabiegu ablacji.

Efekt ablacji nie jest ograniczony do żadnej z predefiniowanych podgrup pacjentów. Przeprowadzenie ablacji rozszerzonej o ww. linie i ablację alkoholową wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia płynu w osierdziu i/lub zapalenia osierdza, które jednak nie wymagają leczenia zabiegowego

Zwraca uwagę fakt, że efekt ablacji rozszerzonej o ww substrat pozażylny jest na granicy istotności statystycznej przy stosunkowo dużej grupie badanych pacjentów (n=495):

– HR 0,73 przy 95% CI 0,54-0,99, p=0,045

- efektu istotnego statystycznie nie udało się osiągnąć w żadnym z predefiniowanych punktów drugorzędowych ani w żadnej z predefiniowanych podgrup

Wśród innych ograniczeń badania należy wymienić:

- niską adherencję pacjentów w samodzielnym monitorowaniu EKG

- ograniczenie badania praktycznie do pacjentów z prawidłową frakcją wyrzucania lewej komory

Niezależnie od metody ablacji ładunek AF podczas follow-up był b. niewielki: 95% CI: 0,0-0,0% vs 0,0-0,1%

Komentarz do PROMP-AF TRIAL

Ewa Jędrzejczyk-Patej

- Badanie PROMP-AF to pierwsze randomizowane badanie, w którym wykazano pozytywny wpływ dodatkowego EIVOM w połączeniu z PVI oraz wykonania trzech dodatkowych linii: w dachu lewego przedsionka, w cieśni trójdzielnno-żylnej, dolnej cieśni mitralnej. Dostarczyło ono optymizmu w zakresie ukierunkowania na czynniki wyzwalające poza żyłami płucnymi (non-PV) w celu poprawy wyników ablacji przetrwałego migotania przedsionków.
- Skuteczna liniowa ablacja cieśni mitralnej z użyciem źródeł ablacji termicznej była i pozostaje wyzwaniem technicznym ze względu na niemożność wykonania odpowiedniej przezściennnej blizny w celu całkowitego zablokowania cieśni lub powoduje mniej trwałe zmiany w jej obrębie prowadzące do kolejnych arytmii w mechanizmie reentry okołomitralnego. Zastosowanie EIVOM nie tylko eliminuje połączenia nasierdziowe, ale także ułatwia dodatkową chemiczną ablację cieśni mitralnej wpływając na jej trwałość.

Komentarz do PROMPT-AF TRIAL

Ewa Jędrzejczyk-Patej

- Mimo, iż badanie PROMPT-AF dało pozytywne wyniki, to niewątpliwie przed wprowadzeniem tej metody do powszechnej praktyki wymaga ono potwierdzenia w kolejnych badaniach.
- Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w grupie badanej 15% chorych nie zostało poddanych zabiegowi EIVOM, a wynikało to głównie z braku możliwości uwidocznienia VOM za pomocą wenografii, a także z powodu braku kaniulacji VOM ze względu na skomplikowaną anatomię.
- Dodatkową ablację zatoki wieńcowej (CS) wykonano również u 63% pacjentów.
- Rozszerzony zabieg wiąże się z dodatkowymi kosztami, a także wydłużeniem czasu trwania procedury i fluoroskopii. Nie bez znaczenia jest również fakt powikłań osierdziowych w grupie badanej.