

Pubblicato lo studio CABANA: analisi dei risultati e considerazioni

di Paolo China

Lo studio CABANA è uno studio attesissimo in quanto è il primo trial multicentrico randomizzato in aperto che confronta la terapia della fibrillazione atriale (FA) con ablazione transcatetere contro la sola terapia farmacologica per raggiungere endpoints clinici forti come mortalità, stroke e sanguinamenti maggiori. Lo studio, iniziato nel lontano 2009, è stato presentato a Boston durante l'ultimo congresso dell'Heart Rhythm Society e lo scorso mese pubblicato per esteso su JAMA.

I risultati principali:

Il CABANA ha arruolato 2204 pazienti, in 126 centri partecipanti di 10 paesi diversi scelti per avere almeno una discreta esperienza interventistica (più di 100 procedure eseguite). I pazienti, risultati con un'età mediana di 67 anni, sono stati randomizzati 1:1 ad ablazione (n=1108) o terapia farmacologica (n=1096); nel braccio terapia farmacologica era possibile scegliere il controllo del ritmo o della frequenza secondo le linee guida. Erano arruolabili pazienti con tutti i tipi di FA ma la forma principale è risultata la FA persistente (47,3%), con un tempo medio dall'inizio della storia aritmica di poco più di un anno e solo il 10% erano completamente asintomatici. Il follow-up (FU) mediano è stato di poco più di 4 anni. Sinteticamente ecco i risultati:

- 1) Nell'analisi intention-to-treat (ITT) ***non è stata rilevata*** alcuna differenza significativa nell'***endpoint primario composito*** (morte, stroke disabilitante, sanguinamento maggiore o arresto cardiaco) per ablazione contr terapia farmacologica 8% vs 9.2% (p = 0.30) così come non vi sono state differenze

per morte (5.2% vs. 6.1%, $p = 0.38$) o stroke disabilitante (0.3% vs. 0.6%, $p = 0.19$).

2) Nell'analisi ITT invece è stato *ridotto l'endpoint secondario composito* (morte o ospedalizzazione cardiovascolare (CV)) nel braccio ablazione (51.7% vs 58.1%; $P=0.001$) e del 48% l'endpoint di *tempo alla prima recidiva di FA* (HR 0.52 ; $P < 0.0001$).

3) Nell'analisi ITT l'intervento ablativo ha portato un *miglioramento della qualità di vita* a 12 mesi stimato con l'AFEQT score 86.4 vs 80.9 ($P < .001$)

Le note:

Lo studio è stato gravato da alcune importanti difficoltà:

- a) un lento arruolamento fin dall'inizio, verosimilmente anche legato alla difficoltà di proporre una strategia di sola terapia farmacologica quando era già disponibile una terapia certamente più efficace per lo meno sulle recidive e sui sintomi.
- b) il basso tasso di eventi osservato rispetto a quello ipotizzato (la mortalità è risultata del 4,1% a tre anni contro il 12% previsto).

La combinazione di queste prime due criticità hanno portato gli investigatori a fare delle correzioni in corso di studio (nel 2013): è stato allungato il FU da 3 a 4/4,5 anni e cambiato l'endpoint primario di sola mortalità in un endpoint composito per poter ridurre la numerosità teorica necessaria da 3000 a 2200.

- c) tra i pazienti assegnati al gruppo sola terapia farmacologica quasi un terzo ($n=301$ pazienti pari al 27,5%) è stato invece sottoposto all'intervento di ablazione. Dall'altra parte anche il 9,2% dei pazienti assegnati al braccio ablazione non l'hanno poi in realtà eseguita. Tale cross-over, già preventivato come in tutti i grandi trial randomizzati, in questo studio pesa

notevolmente poiché significa che quasi il 40% dei pazienti non ha poi seguito l'intenzione di trattamento iniziale.

Nel lavoro pubblicato è stata eseguita anche l'analisi "per-protocol" e "treatment received", confrontando cioè i pazienti per come sono stati veramente trattati (con il vantaggio di confrontare davvero le due strategie: ablazione vs farmaci, ma con lo svantaggio di aggiungere potenziali fattori confondenti che vengono invece mitigati con l'ITT) entrambi con risultati molto significativi. In particolare tra i 1006 pazienti che hanno fatto l'ablazione e gli 897 trattati con i farmaci, coloro trattati con ablazione transcateretere raggiungevano benefici in tutti gli endpoints forti:

- **Riduzione endpoint primario composito:** 7% vs 10.9%, HR 0.67 (95% CI, 0.50 - 0.89; $P = .006$);
- **Riduzione mortalità per tutte le cause:** 4.4% vs 7.5%, HR 0.60 (95% CI, 0.42 - 0.86; $P = .005$)
- **Riduzione morte od ospedalizzazione CV:** 41.2% vs 74.9%, HR 0.83 (95% CI, 0.74 - 0.94); $P = .002$).

Considerazioni:

Leggendo il lavoro sommariamente si concluderebbe che l'ablazione è certamente più efficace nel ridurre gli episodi di fibrillazione atriale, nel migliorare qualità della vita e sintomi e nel ridurre le ospedalizzazioni ma questo non porta ad una riduzione della mortalità, degli stroke o dei sanguinamenti maggiori. Tuttavia i significativi limiti dello studio (in primis i problemi di ridotta numerosità per gli eventi che si volevano rilevare sommato all'elevato cross-over) e l'enorme quantità di dati raccolti impongono una riflessione approfondita, lasciando ancora aperte diverse questioni e ponendo interessanti spunti. La grande differenza tra l'analisi ITT e l'analisi "treatment received", che vede invece una diminuzione della mortalità fino al 40%, potrebbe essere frutto del relativo difetto di numerosità, dell'importante

cross-over o frutto di fattori indipendenti al trattamento che si sono aggiunti nei due gruppi nella seconda analisi. Il dubbio è alimentato anche dai risultati dei registri: Noseworthy e colleghi hanno mostrato che il 74% dei pazienti che incontriamo quotidianamente hanno le caratteristiche sovrapponibili ai pazienti del CABANA e i risultati in termini di outcome forti sono tutti a favore dell'ablazione risultando quindi più simili alla on-treatment analysis più che alla intention-to-treat.

Pur senza raggiungere la significatività, le prime analisi di sottogruppi hanno già fornito ulteriori spunti. Ad esempio i pazienti più giovani (età inferiore ai 65 anni) mostrano un trend di beneficio molto più marcato con l'ablazione rispetto ai farmaci, beneficio che si riduce nei pazienti di età superiore ai 75 anni; questo si può legare al fatto che gli anziani hanno una mortalità correlata anche ad altri fattori ove la fibrillazione atriale probabilmente grava come fattore aggiuntivo piuttosto che essenziale. Anche i pazienti affetti da scompenso cardiaco (classe NYHA II o peggiore) sembravano avere maggior vantaggio dal trattamento ablativo. Questo è stato chiaramente già confermato negli studi randomizzati AATAC e CASTLE-AF focalizzati solo sui pazienti con LVEF depressa che hanno dimostrato nel braccio ablazione una riduzione della mortalità, suggerendo ancora una volta come nei pazienti con scompenso il mantenimento del ritmo sinusale sia cruciale.

Altro aspetto da sottolineare è che questo trial sancisce ancora una volta, dopo le survey mondiali, l'elevata sicurezza dell'ablazione transcatetere in centri esperti e questo pur utilizzando tecnologia in un certo senso datata (almeno di 5 anni).

In conclusione la superiorità dell'ablazione rispetto ai farmaci in termini di efficacia, riduzione delle ospedalizzazioni e miglioramento della qualità assieme ad una elevata sicurezza è confermata in questo grande trial randomizzato e questo potrebbe portare a cambiarne le indicazioni come terapia di prima linea. Per quanto riguarda invece mortalità, stroke e sanguinamenti la comunità scientifica dovrà

ancora attendere per avere certezze; è in corso lo studio EAST che di certo aggiungerà ulteriori informazioni su questi focus.

Paolo China –Area ANMCO Aritmie

Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione

Dipartimento Cardio-Toraco- Vascolare con attività Interventistica e terapia

Ospedale dell'Angelo- Mestre Venezia

References

1. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: study rationale and design. *Am Heart J.* 2018;199:192-199.
2. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: the results of the CABANA multicenter international randomized clinical trial. Program and abstracts of Heart Rhythm Society 2018 Scientific Sessions; May 9-12, 2018; Boston, Massachusetts. Abstract B-LBCT01-05.
3. Packer DL, Mark DB, Robb RA et al. 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(13):1261-1274
4. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1275-1285
5. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent K et al Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability . *Eur Heart J* 2019; 40 (16), 1257–1264

6. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D et al Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure N Engl J Med 2018; 378:417-427
7. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: Rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. Am Heart J 2013; 166(3):442-8.