

Ablation de la FA: réduction des AVC?

Symposium annuel cérébrovasculaire - CHUV, 22 septembre 2022

Dr Patrizio Pascale

Unité des troubles du rythme cardiaque

Cardiologie - CHUV



La réponse courte est ...



Différentes perspectives:

- **Avant ablation: l'ablation diminue le risque d'AVC?**
- **Après ablation: arrêt de l'anticoagulation?**

Petit détour historique...

- Fin 1990- début 2000: Paradigme du «**rhythm control**» pour prévenir l'AVC
- Remis en question par des études randomisées comparant une stratégie de contrôle du rythme par **médicaments AA**, à une stratégie de contrôle de fréquence («**rate control**»)

Table 1 Summary of historical landmark trials comparing rate vs. rhythm strategies in atrial fibrillation.

Trial	Ref	N	Age (years)	Mean follow-up	Proportion in sinus rhythm (rate vs. rhythm)	Stroke or systemic embolism	
						Rate	Rhythm
PIAF (2000)	13	252	61 ± 10	1	10% vs. 56% at 1 year	0	1.6
AFFIRM (2002)	14	4060	70 ± 9	3.5	35% vs. 63% at 5 years	4.3	4.6
RACE (2002)	15	552	68 ± 9	2.3	10% vs. 39% at 2.3 years	2.7	6.0
STAF (2003)	16	200	66 ± 8	1.6	11% vs. 26% at 2 years	2.0	5.0
HOT CAFÉ (2004)	17	205	61 ± 11	1.7	NR vs. 64%	1.0	2.9
J-RHYTHM (2009)	18	823	64 ± 11	1.6	44% vs. 73% at 3 years	3.0	2.4

Ere de l'ablation: «Rhythm control» plus efficace

Catheter Ablation Vs Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials				
Methods	Subgroups	Mortality ^{2.}	Cardiovascular Hospitalizations	Recurrences of Atrial Arrhythmia ^{1.}
Systematic Review 	HF + Non-HF 	0.69 (0.54-0.88) p=0.003	0.56 (0.39-0.81) p=0.002	0.42 (0.33-0.53) p<0.00001
	3. HF 	0.52 (0.35-0.76) p=0.009	0.62 (0.47-0.82) p=0.0006	0.40 (0.26-0.60) p<0.0001
18 RCTs of AF Patients 	Non-HF 	0.67 (0.23-1.99) p=0.47	0.21 (0.09-0.45) p<0.0001	0.46 (0.35-0.60) p<0.00001
	CA vs AAD 	0.46 (0.23-0.93) p=0.03	0.33 (0.15-0.75) p=0.008	0.39 (0.27-0.57) p<0.00001
Meta Analysis 	CA vs Rate Control 	0.96 (0.10-8.95) P=0.96	-	0.26 (0.10-0.68) p=0.006
Composite Outcome 	Males 0.60 (0.46-0.78) p=0.0002	Females 0.97 (0.62-1.53) p=0.91	Young ≤65 years 0.50 (0.32-0.77) p=0.002	Old >65 years 0.93 (0.67-1.28) p=0.66

AVC/mortalité et ablation: principale étude

JAMA | Original Investigation

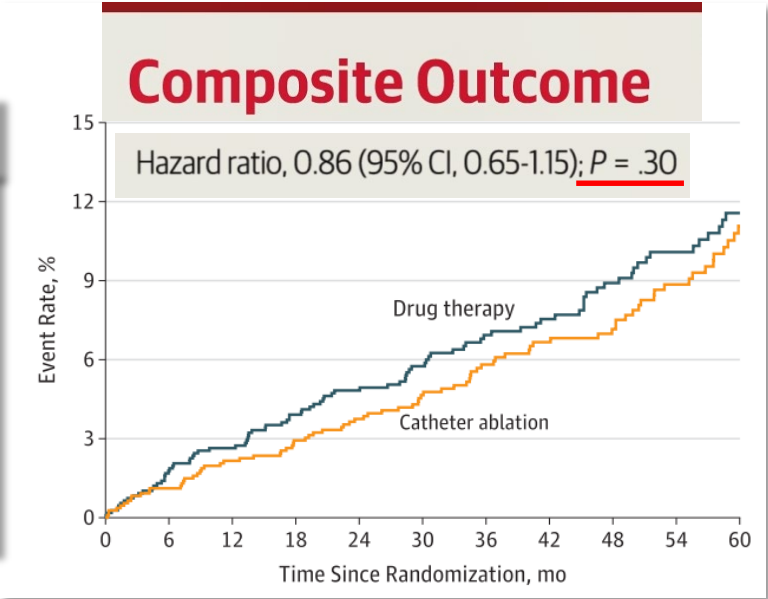
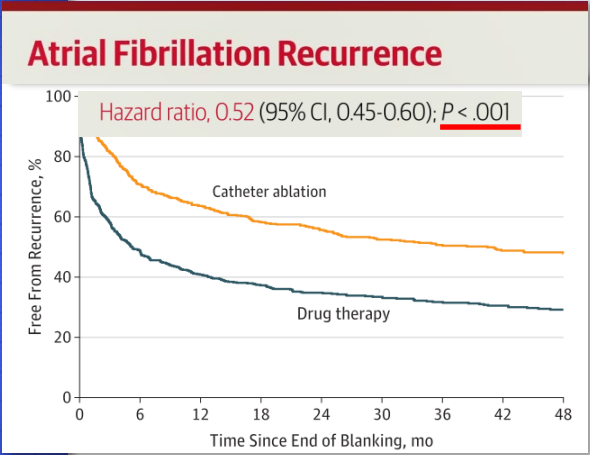
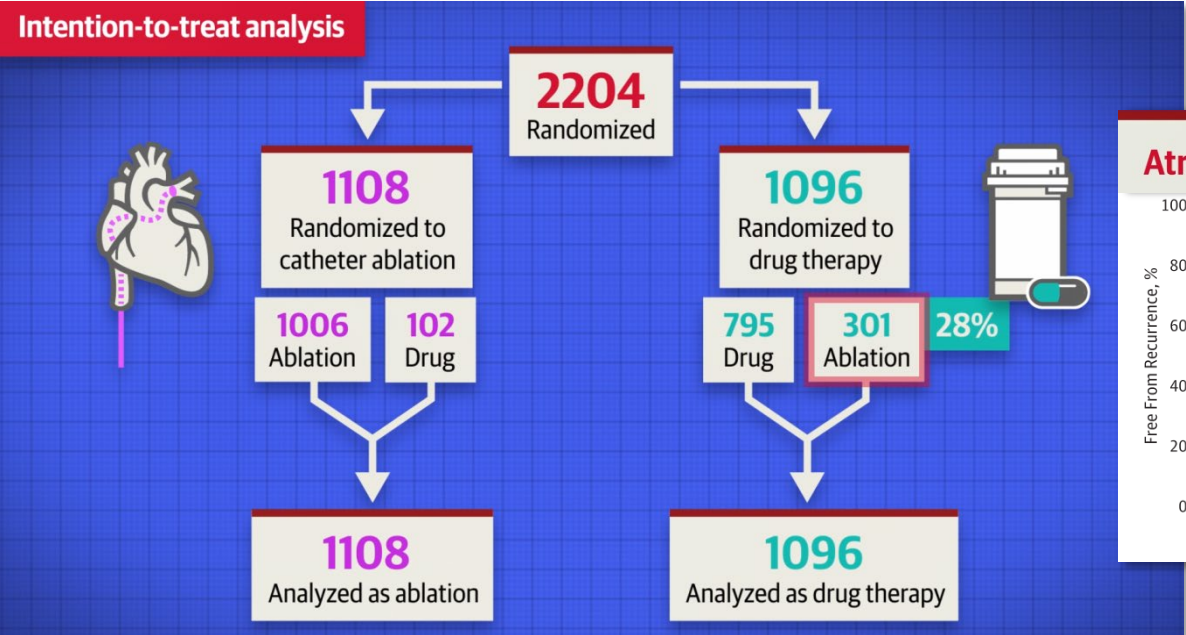
Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation

The CABANA Randomized Clinical Trial

- FA parox. ou persistante symptomatique
- > 65ans ou < 65ans avec CHADS2 ≥ 1

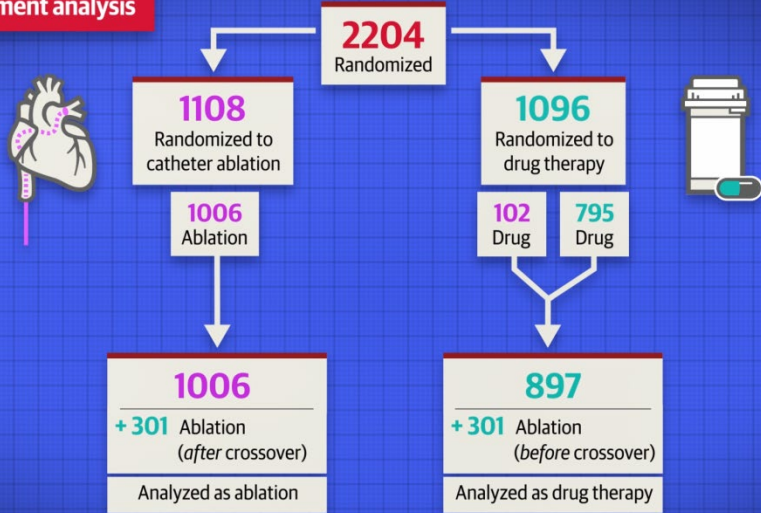
Table 2. Primary and Secondary Outcomes by Intention-to-Treat Analysis

	Events, No. (%)		Kaplan-Meier 4-Year Event Rate, %				P Value
	Catheter Ablation Group (n = 1108)	Drug Therapy Group (n = 1096)	Catheter Ablation Group (n = 1108)	Drug Therapy Group (n = 1096)	Absolute Reduction	Hazard Ratio (95% CI) ^a	
Primary end point (death, disabling stroke, serious bleeding, or cardiac arrest) ^b	89 (8.0)	101 (9.2)	7.2	8.9	1.7	0.86 (0.65-1.15) ^c	.30
Components of primary end point							
Death	58 (5.2)	67 (6.1)	4.7	5.3	0.6	0.85 (0.60-1.21)	.38
Disabling stroke	3 (0.3)	7 (0.6)	0.1	0.7	0.6	0.42 (0.11-1.62)	.19
Serious bleeding	36 (3.2)	36 (3.3)	3.0	3.7	0.7	0.98 (0.62-1.56)	.93
Cardiac arrest	7 (0.6)	11 (1.0)	0.7	1.1	0.4	0.62 (0.24-1.61)	.33

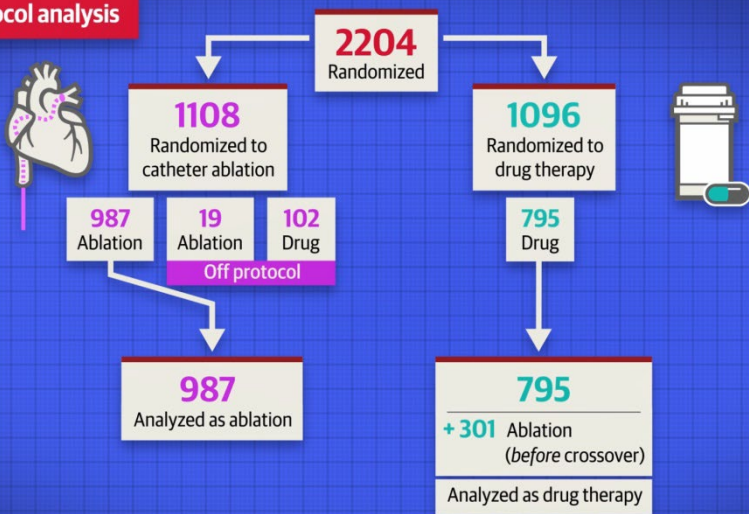


The CABANA Randomized Clinical Trial

On-treatment analysis



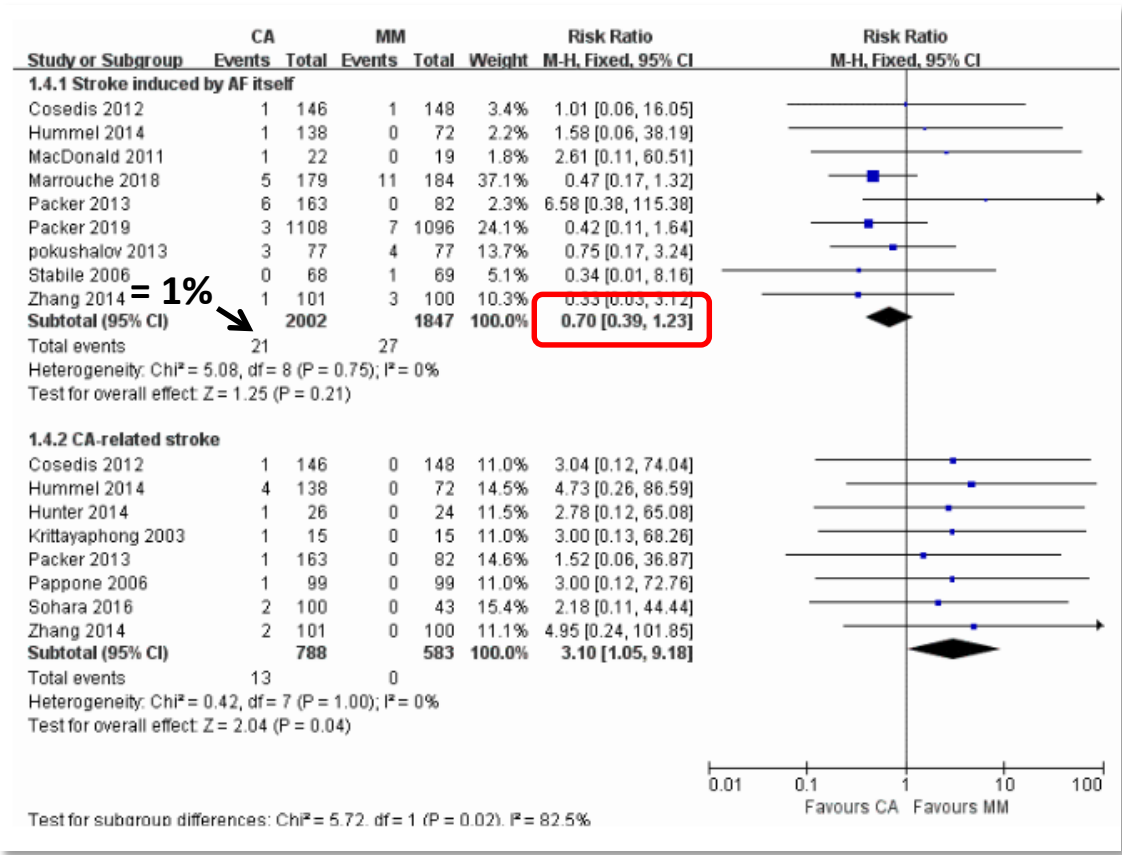
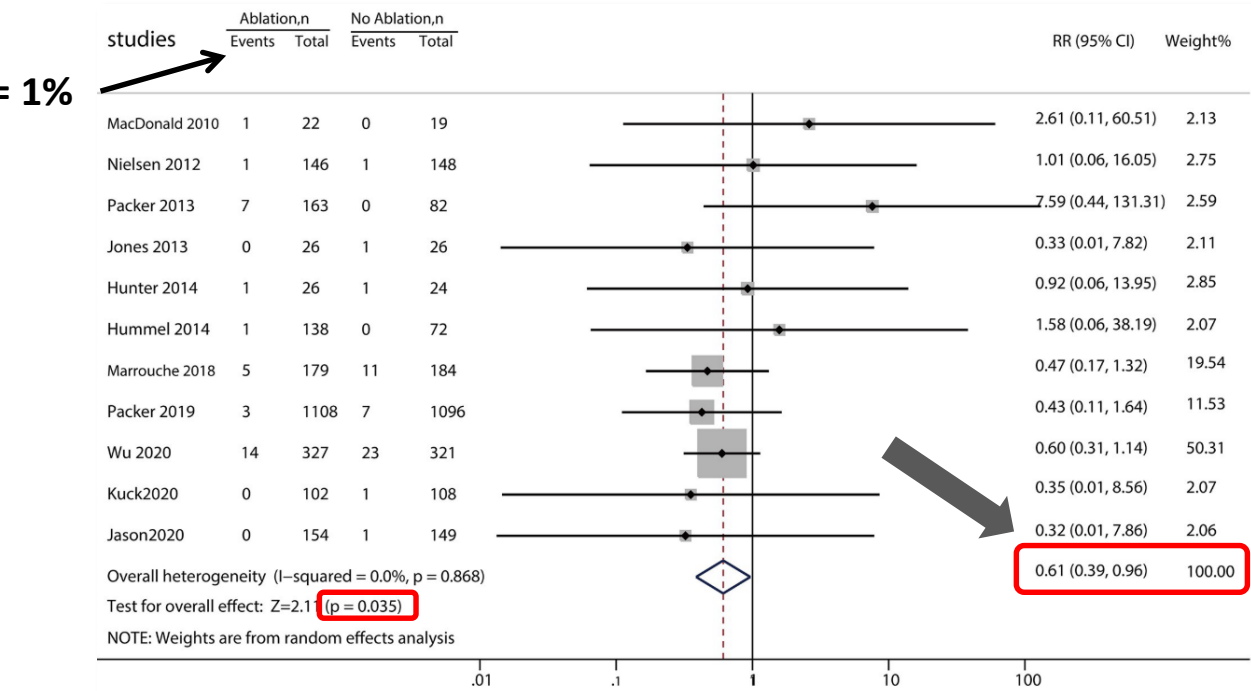
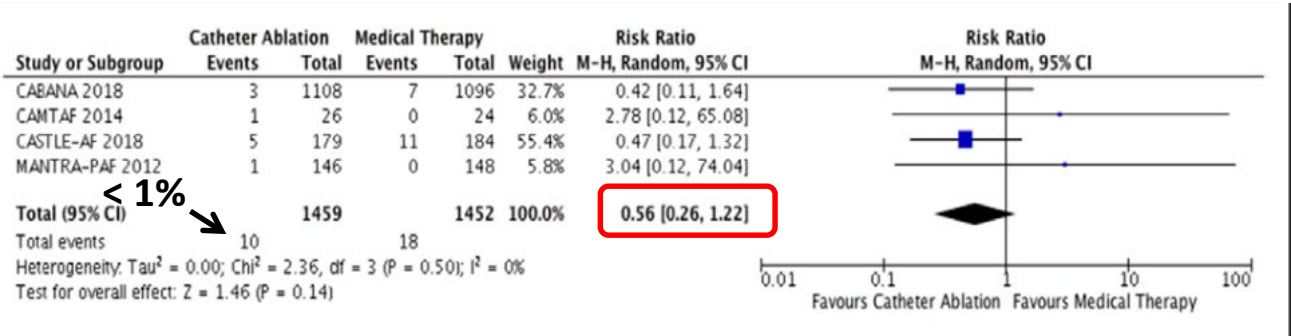
Per-protocol analysis



	Ablation	Drug Therapy		Hazard Ratio (95% CI)	P-value
CABANA Trial*					
ITT analysis	N = 1,108	N = 1,096			
Primary endpoint*	89	101		0.86 (0.65-1.15)	0.30
Death	58	67		0.85 (0.60-1.21)	0.38
Death or CV hospitalization	573	657		0.83 (0.74-0.93)	0.001
On-treatment analysis					
Primary endpoint*	N = 1,307	N = 897		0.67 (0.50-0.89)	0.006
Death	58	67		0.60 (0.42-0.86)	0.005
Death or CV hospitalization	538	672		0.83 (0.74-0.94)	0.002
Per-protocol analysis					
Primary endpoint*	N = 1,096	N = 987		0.73 (0.54-0.99)	0.046

Réduction des AVC par l'ablation: méta-analyses

Etudes randomisées contrôlées: Comparaison ablation vs AAD pour le risque d'AVC



Asad et al CirCAE 2019
Mao et al Rev Cardiovasc Med 2020
Song et al PLOOne 2022

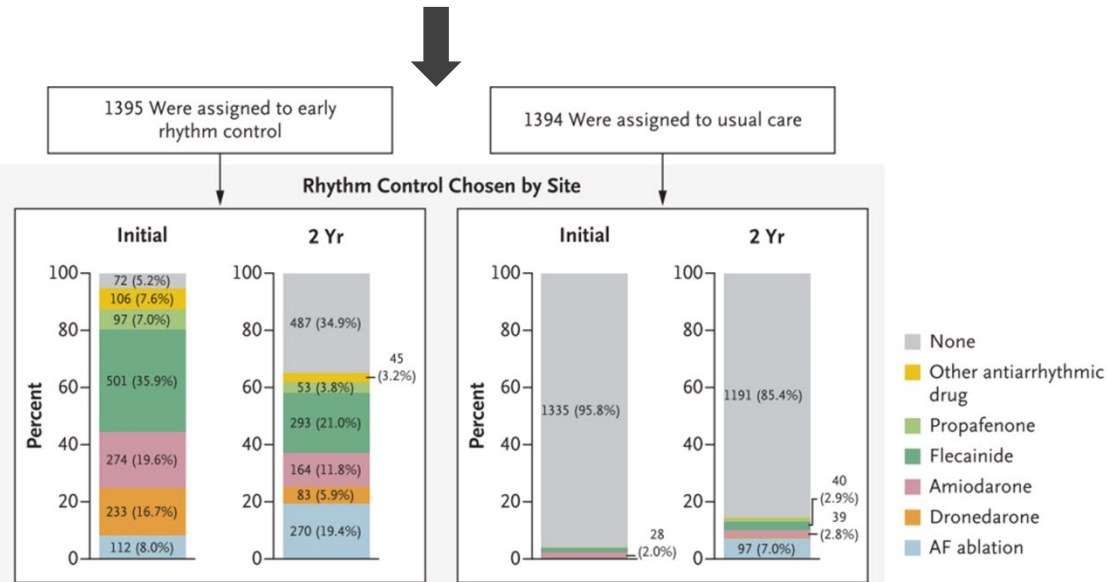
Réduction des AVC par «rhythm control»

ORIGINAL ARTICLE

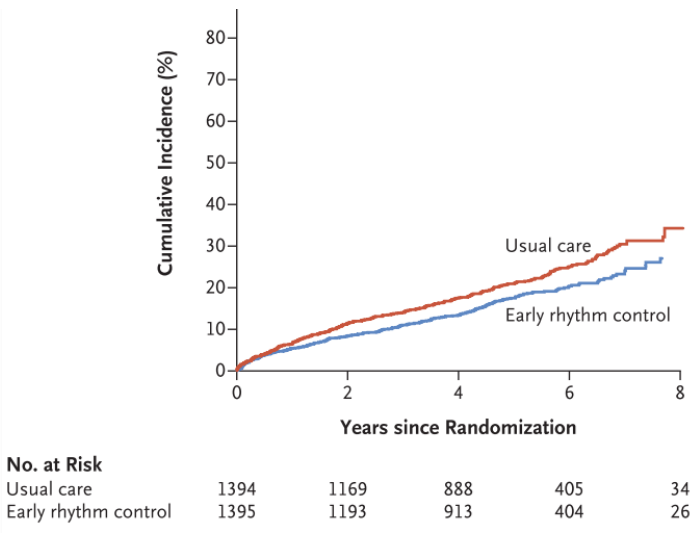
Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation

P. Kirchhof, A.J. Camm, A. Goette, A. Brandes, L. Eckardt, A. Elvan, T. Fetsch, I.C. van Gelder, D. Haase, L.M. Haegeli, F. Hamann, H. Heidbüchel, G. Hindricks, J. Kautzner, K.-H. Kuck, L. Mont, G.A. Ng, J. Rekosz, N. Schoen, U. Schotten, A. Suling, J. Taggeselle, S. Themistoclakis, E. Vettorazzi, P. Vardas, K. Wegscheider, S. Willems, H.J.G.M. Crijns, and G. Breithardt, for the EAST-AFNET 4 Trial Investigators*

- «Early» AF (diagnostic ≤ 1 an)
- > 75ans ou st/p AVC/AIT ou 2 critères de risque



First primary outcome (HR 0.79; p = 0.005)



Outcome	Early Rhythm Control	Usual Care	Treatment Effect
First primary outcome — events/person-yr (incidence/100 person-yr)	249/6399 (3.9)	316/6332 (5.0)	0.79 (0.66 to 0.94)†
Components of first primary outcome — events/person-yr (incidence/100 person-yr)			
Death from cardiovascular causes	67/6915 (1.0)	94/6988 (1.3)	0.72 (0.52 to 0.98)‡
Stroke	40/6813 (0.6)	62/6856 (0.9)	0.65 (0.44 to 0.97)‡
Hospitalization with worsening of heart failure	139/6620 (2.1)	169/6558 (2.6)	0.81 (0.65 to 1.02)‡
Hospitalization with acute coronary syndrome	53/6762 (0.8)	65/6816 (1.0)	0.83 (0.58 to 1.19)‡

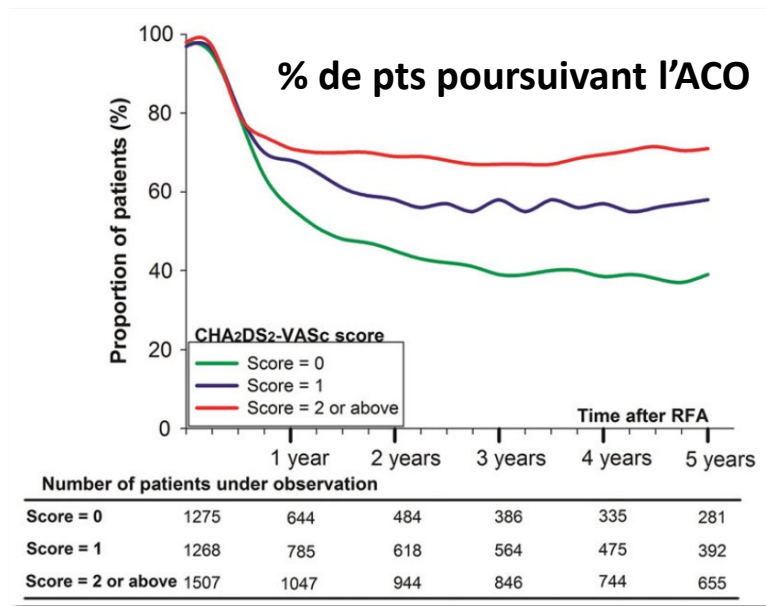
Ablation de la FA: réduction des AVC?



Différentes perspectives:

- Avant ablation: l'ablation diminue le risque d'AVC?
- Après ablation: arrêt de l'anticoagulation?

Arrêt de l'ACO: données limitées observationnelles



	Overall		On-OAC		Off-OAC		Univariate comparison	Multivariable comparison
	N	IR (95% CI)	N	IR (95% CI)	N	IR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI) ^a
Thromboembolism	71	0.60 (0.48–0.76)	36	0.56 (0.40–0.78)	35	0.64 (0.46–0.89)	1.13 (0.71–1.78)	1.42 (0.86–2.35)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0	21	0.51 (0.33–0.77)	8	0.50 (0.25–1.00)	13	0.51 (0.30–0.88)	1.01 (0.42–2.42)	1.09 (0.42–3.36)
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1	13	0.37 (0.22–0.62)	3	0.14 (0.05–0.44)	10	0.59 (0.32–1.10)	3.51 (0.98–12.5)	3.84 (1.01–14.6)
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	37	0.95 (0.68–1.30)	25	0.93 (0.63–1.38)	12	0.97 (0.55–1.71)	1.05 (0.53–2.07)	1.16 (0.56–2.38)

Metanalyse d'études comparant arrêt et poursuite ACO après ablation c/o CHA₂DS₂VASc ≥ 2

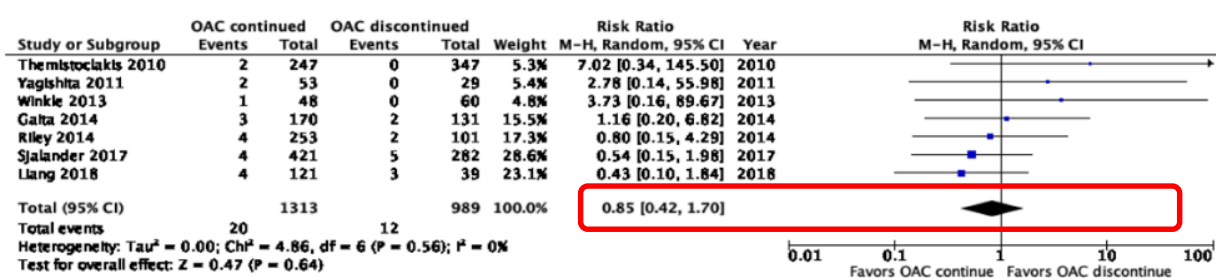


Figure 1.1: Cerebrovascular event (CVE).

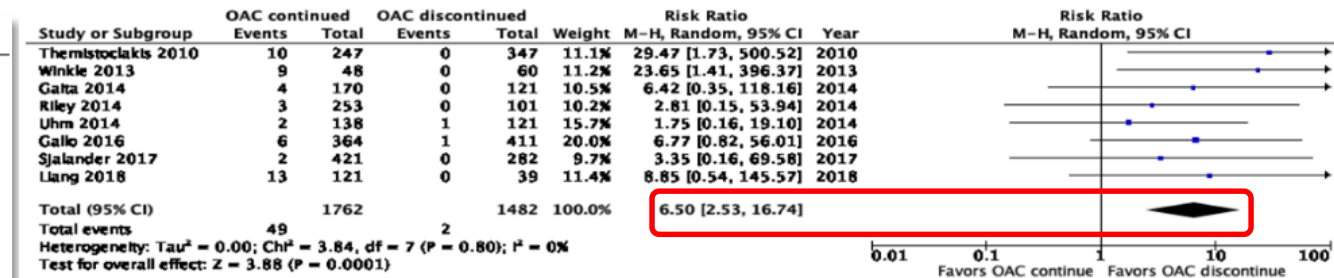


Figure 1.3: Major bleeding

Arrêt de l'ACO: données limitées observationnelles

6200 pts après ablation de FA

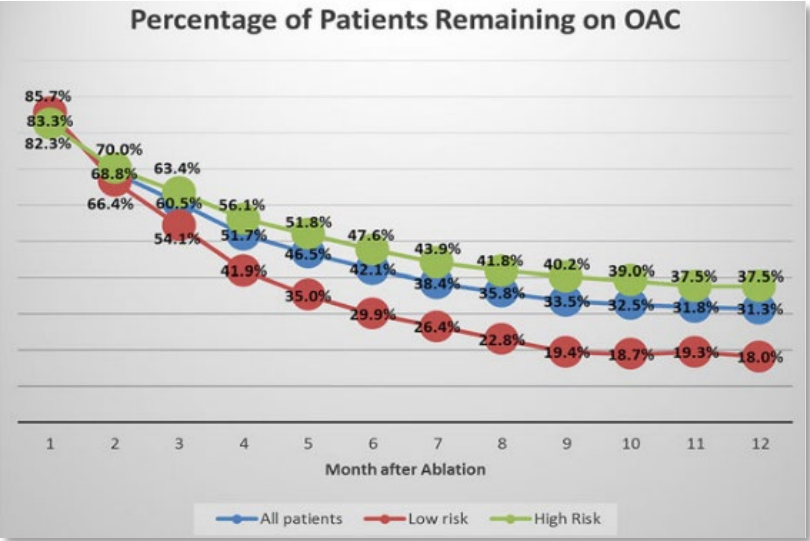


Table 3. Multivariable Predictors of Risk of Stroke or Systemic Embolism Beyond 3 Months After Ablation (n=6238)

Risk Factor	HR (95% CI)
Time not on OAC	
0 to 3 months	Reference
3 to 6 months	1.69 (0.60–4.78)
6 months to 1 year	2.74* (1.12–6.74)
>1 year	3.98** (1.56–10.12)
CHA ₂ DS ₂ -VASc	
0 to 1	Reference
2	0.82 (0.16–4.14)
3	2.41 (0.62–9.37)
≥4	8.50** (2.30–31.36)

Table 4. The Interaction of CHA₂DS₂-VASc Score and Anticoagulation Use on the Risk of Stroke or Systemic Embolism Beyond 3 Months After Ablation (n=6238)

Risk Factor	HR (95% CI)
Anticoagulation use	
Low risk patients (CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 or 1)	
Continuation	Reference
≥3 mo off OAC	0.34 (0.04–2.62)
High risk patients (CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2)	
Continuation	Reference
≥3 mo off OAC	2.48* (1.11–5.52)

Arrêt de l'ACO après ablation?...

Cher Michel,

Je t'adresse ces quelques lignes au sujet du patient susnommé que nous suivons en collaboration.

Je te rappelle que ce patient de 67 ans, avait bénéficié le 8 août 2018 d'une ablation de fibrillation auriculaire par le Dr. Patrizio Pascale au CHUV. Son évolution suite à cette procédure ablatrice a été favorable et, depuis, il n'a plus présenté d'accès fibrillatoire clinique. Le dernier enregistrement Holter que j'avais réalisé mettait en évidence sur un fond de rythme sinusal régulier de rares extrasystoles auriculaires isolées en doublets et en courtes salves de tachycardie auriculaire d'une quinzaine de complexes au maximum. Cet examen réalisé au mois de septembre 2019 n'avait pas mis en évidence de récurrence de FA. En présence d'un score de CHA2DS2-VASc de 2, le risque de récurrence me paraissant non négligeable je t'avais proposé de poursuivre le traitement anticoagulant oral de Xarelto qui, il faut le dire est bien toléré pour l'instant.

1. Quel type de FA? Facteur de risque de FA?

2. Succès de l'ablation: vraiment?...

3. Risque de récurrence après 4 ans (à très long-terme)?

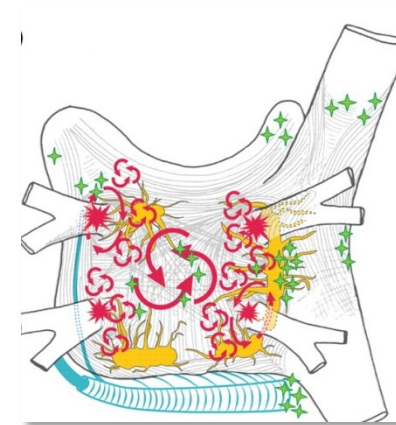
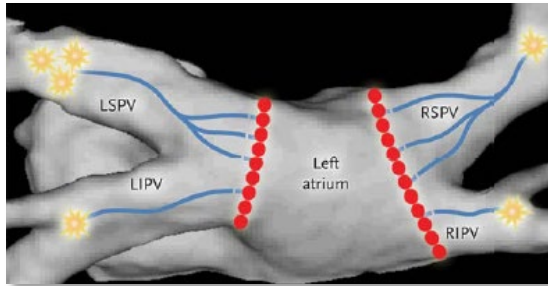
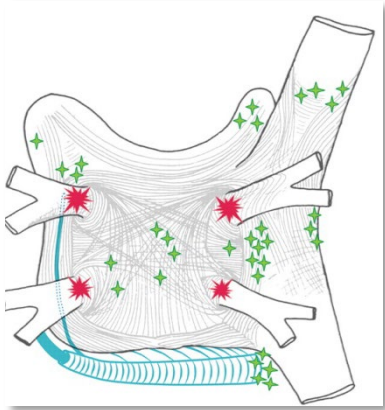
Dans cette situation, je dois dire que l'attitude n'est pas facile à déterminer et je me demande si nous ne pourrions pas totalement arrêter le traitement anticoagulant oral. J'en ai discuté avec Monsieur Carrupt et avec son épouse et nous avons décidé avant d'éventuellement le faire, de solliciter encore l'avis du Dr. Patrizio Pascale. Je le remercie donc de bien vouloir nous donner son avis à ce propos.

Traitement actuel :

XARELTO 20 mg, 1 x/j {1-0-0-0}

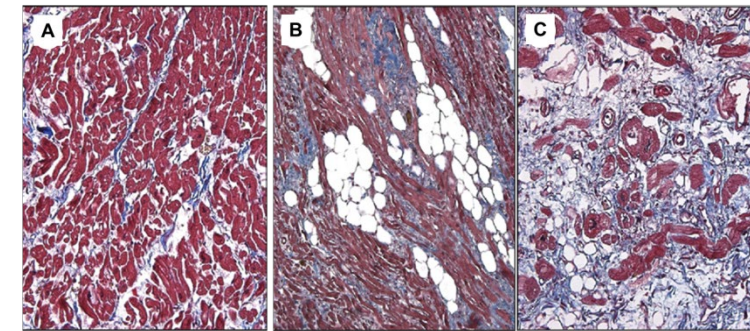
1. Quel type de FA?

FA Paroxystique (arrêt spontané)

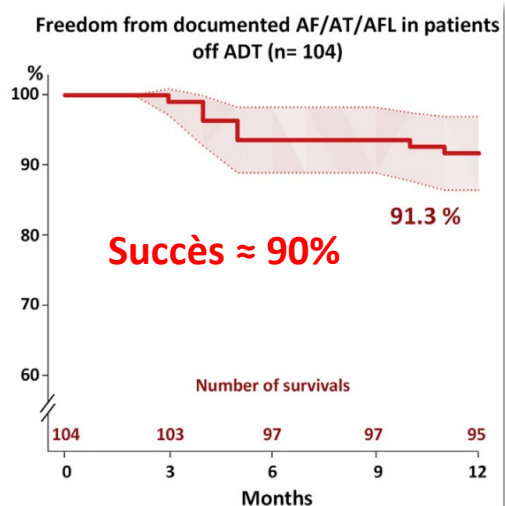


FA Persistante (durée > 7j)

FIBROSE – SUBSTRAT FA PERSISTANTE

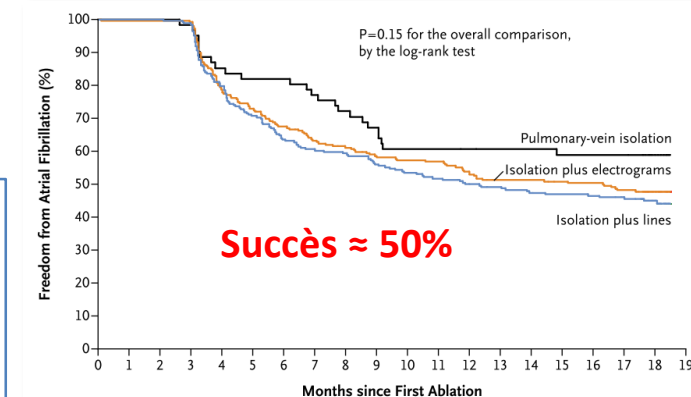


Absence de FA 5%
FA Paroxystique 14%
FA Permanente 51%



Mécanisme (s) différents pour la FA persistante

- Succès limité de l'isolation des veine pulmonaires (40-50%?)
- FA persiste en raison du remodelage tissulaire et électrique dû à:
 - la FA elle-même (« AF begets AF »)
 - facteurs physiopath. (HTA, valvulopathie...)



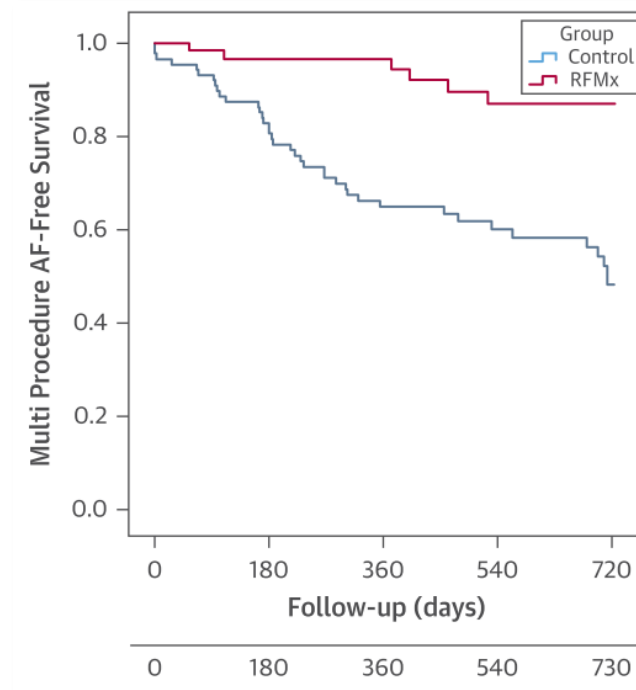
1. Facteurs de risque de FA?

Changement du paradigme de prise en charge:

Le rôle des facteurs de risque...



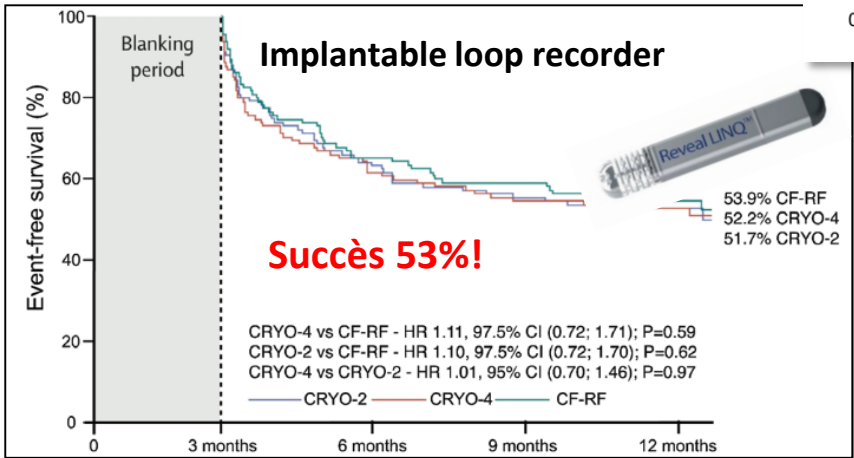
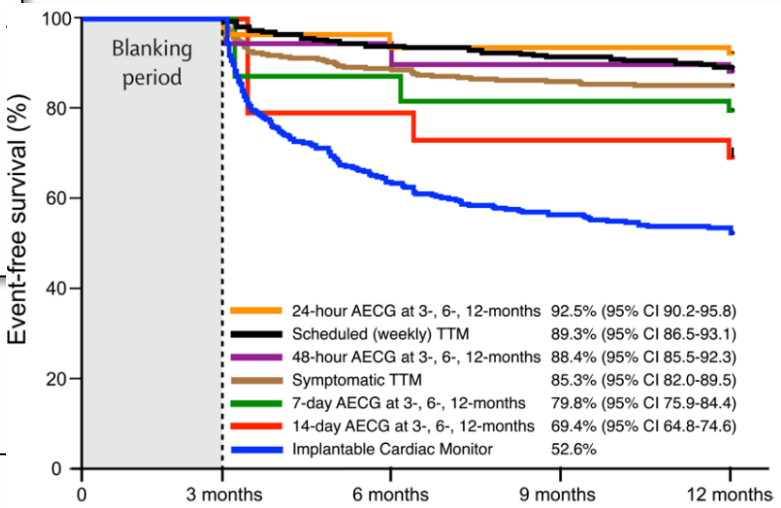
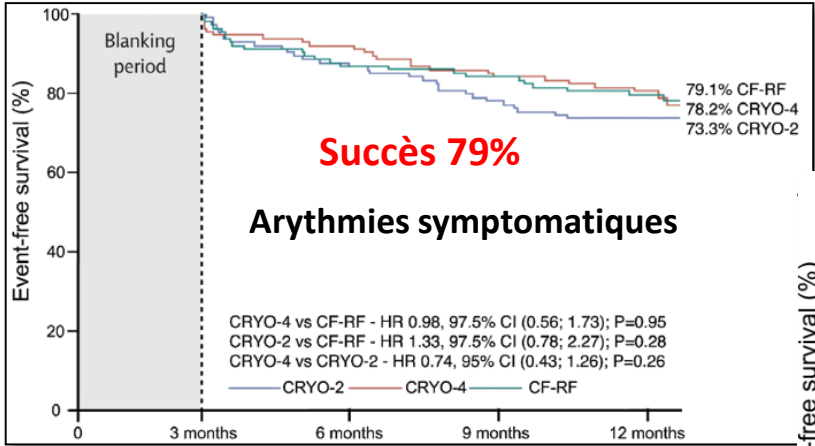
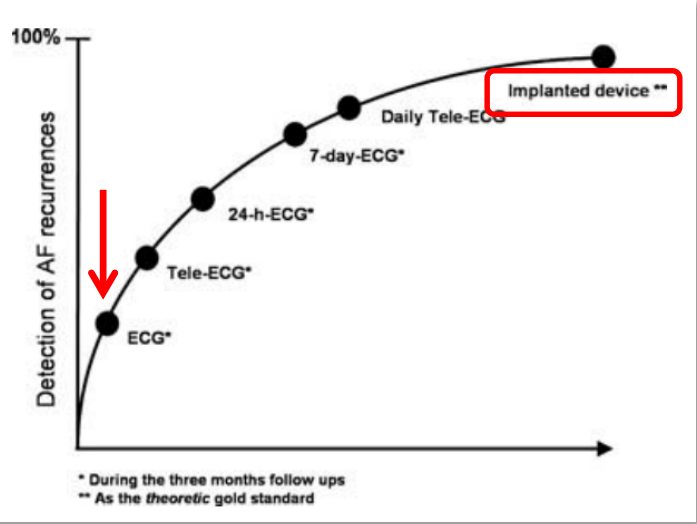
The ARREST-AF Cohort Study



- Chances de succès de l'ablation ↑ jusqu'à **4 x** au terme du F-up

2. Succès de l'ablation: vraiment??...

Stratégie de F-up après ablation et taux de détection de la FA

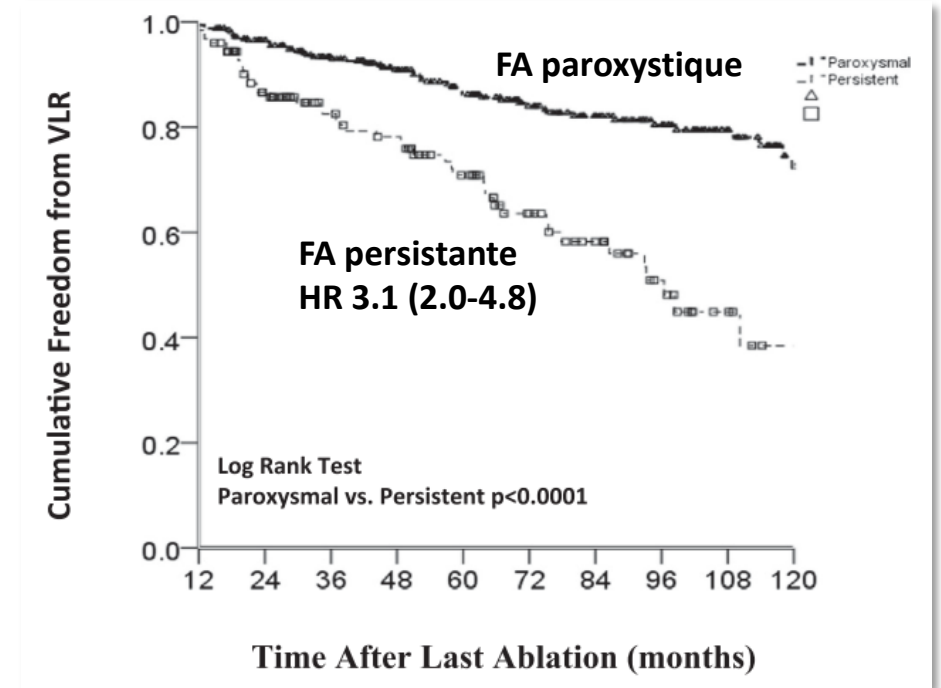
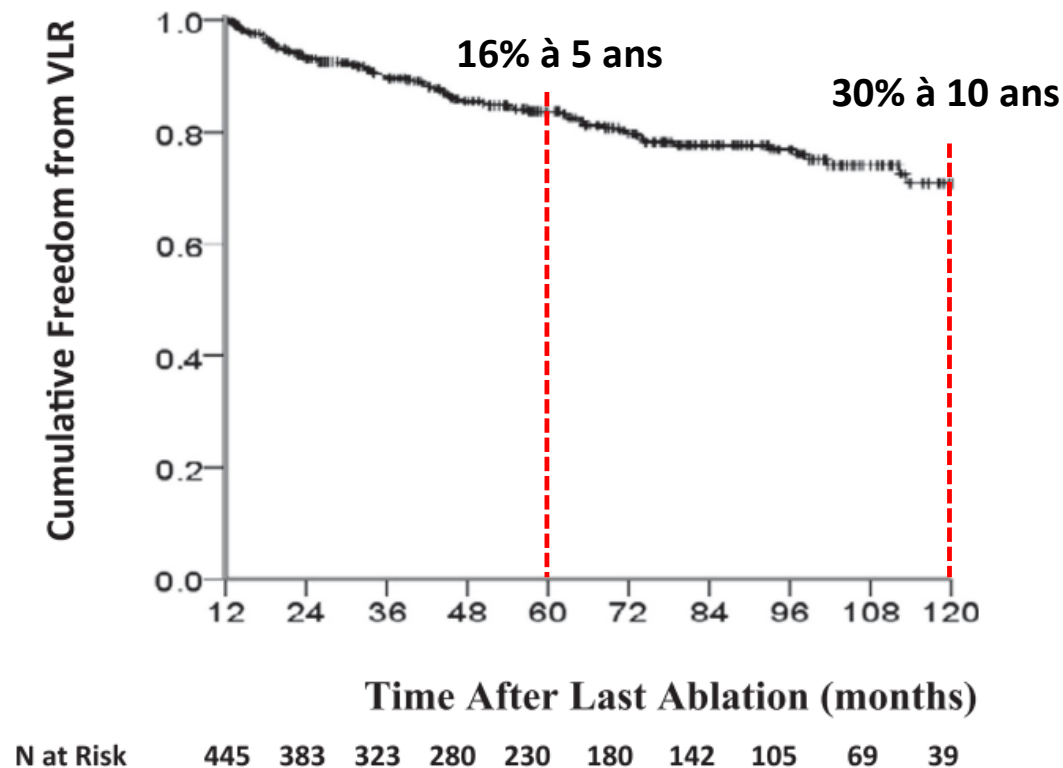


Arya et al PACE 2007
 Andrade et al Circulation 2019
 Aguilar et al Circulation 2022

3. Récidive à long terme: quand parler de succès?

«Complete responders» 1 an après ablation sans récurrence

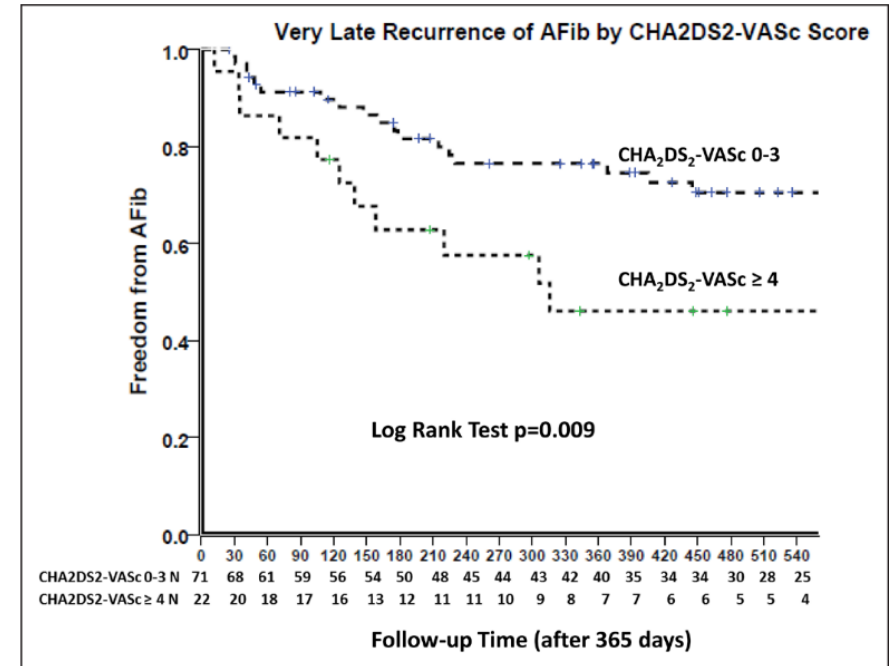
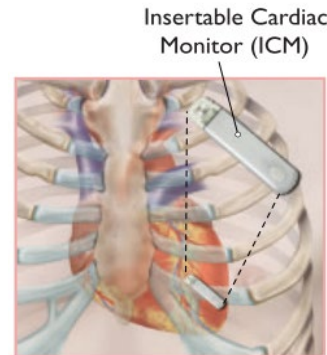
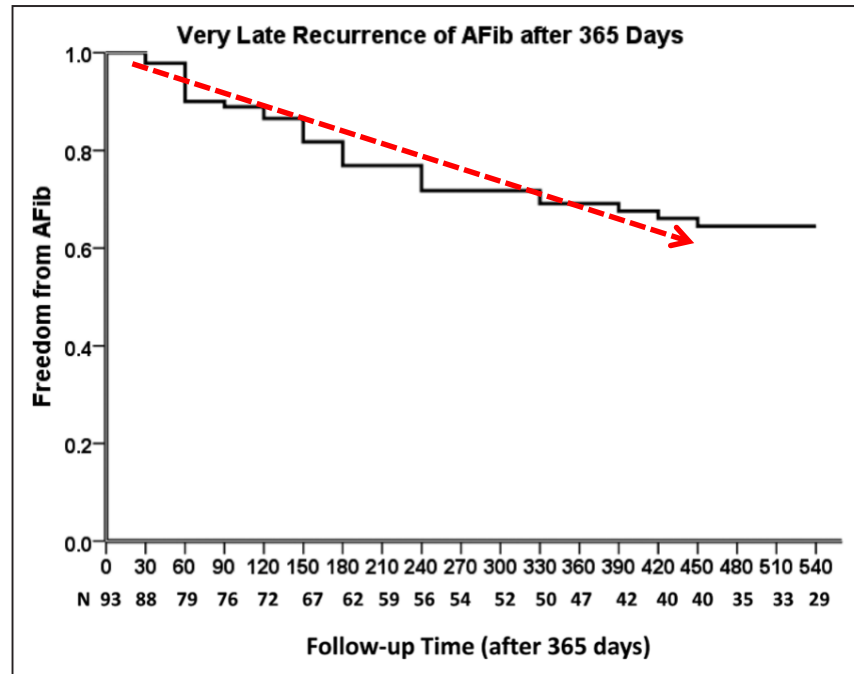
→ Long-term F-up program (R-test 7-30j ou Holter 24-48h 1x/an)



3. Récidive à long terme: quand parler de succès?

«Complete responders» 1 an après ablation sans récidive

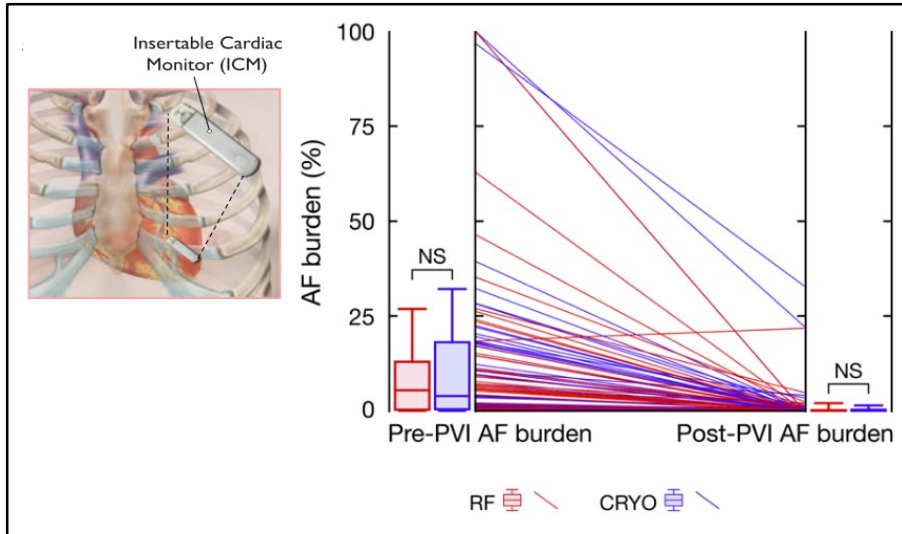
→ Long-term F-up avec moniteur implanté



- «Very late recurrence» = phénomène bien réel!
- En particulier si:
 - Score CHA₂DS₂VASc élevé
 - FA persistante

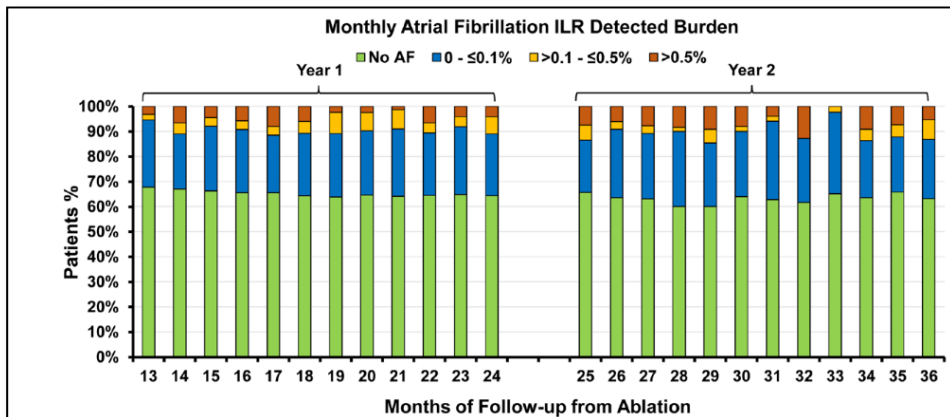
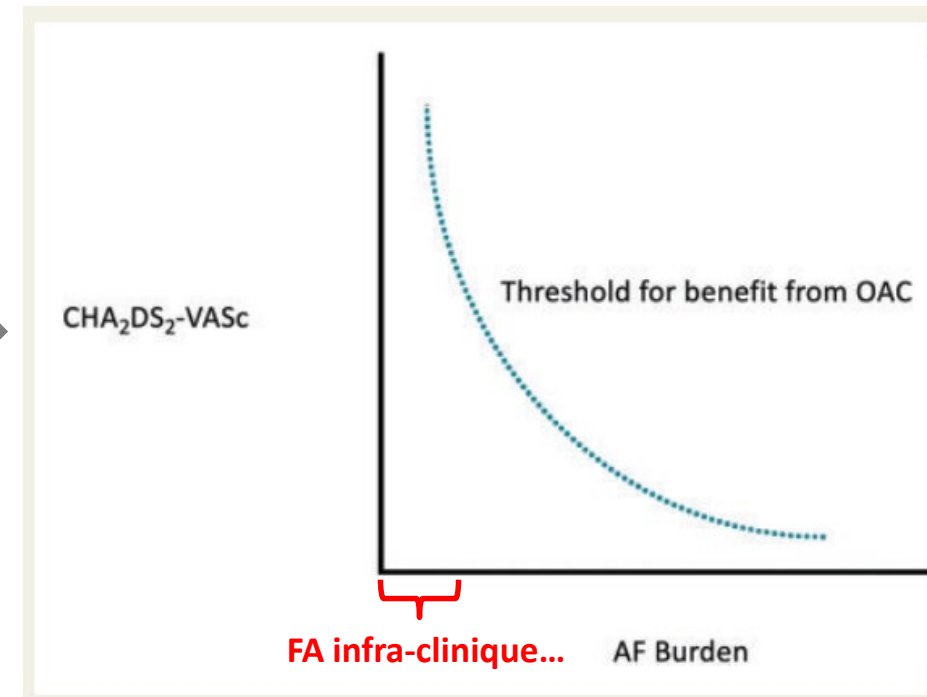
Succès non plus défini de façon dichotomique...

...mais par la «charge en FA» (AF burden)



Risque AVC??

Relation potentielle entre la charge arythmique et le $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$

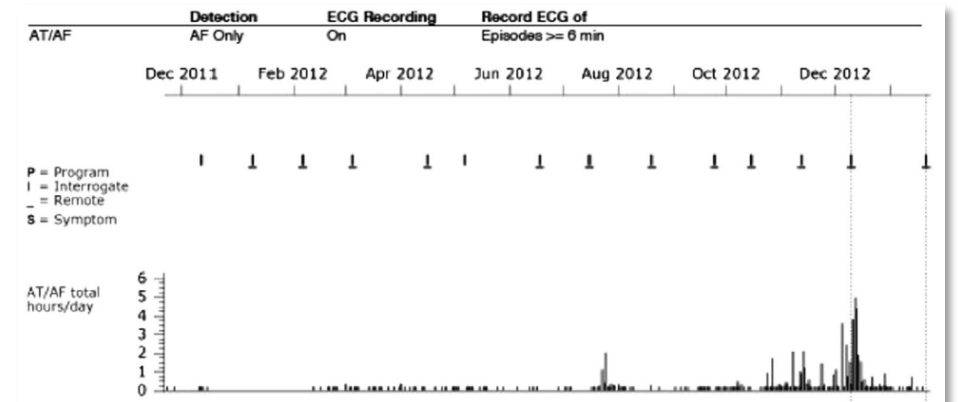
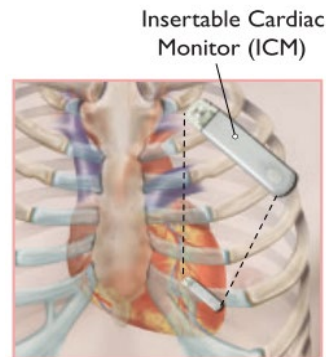


Et donc?... Recommandations actuelles

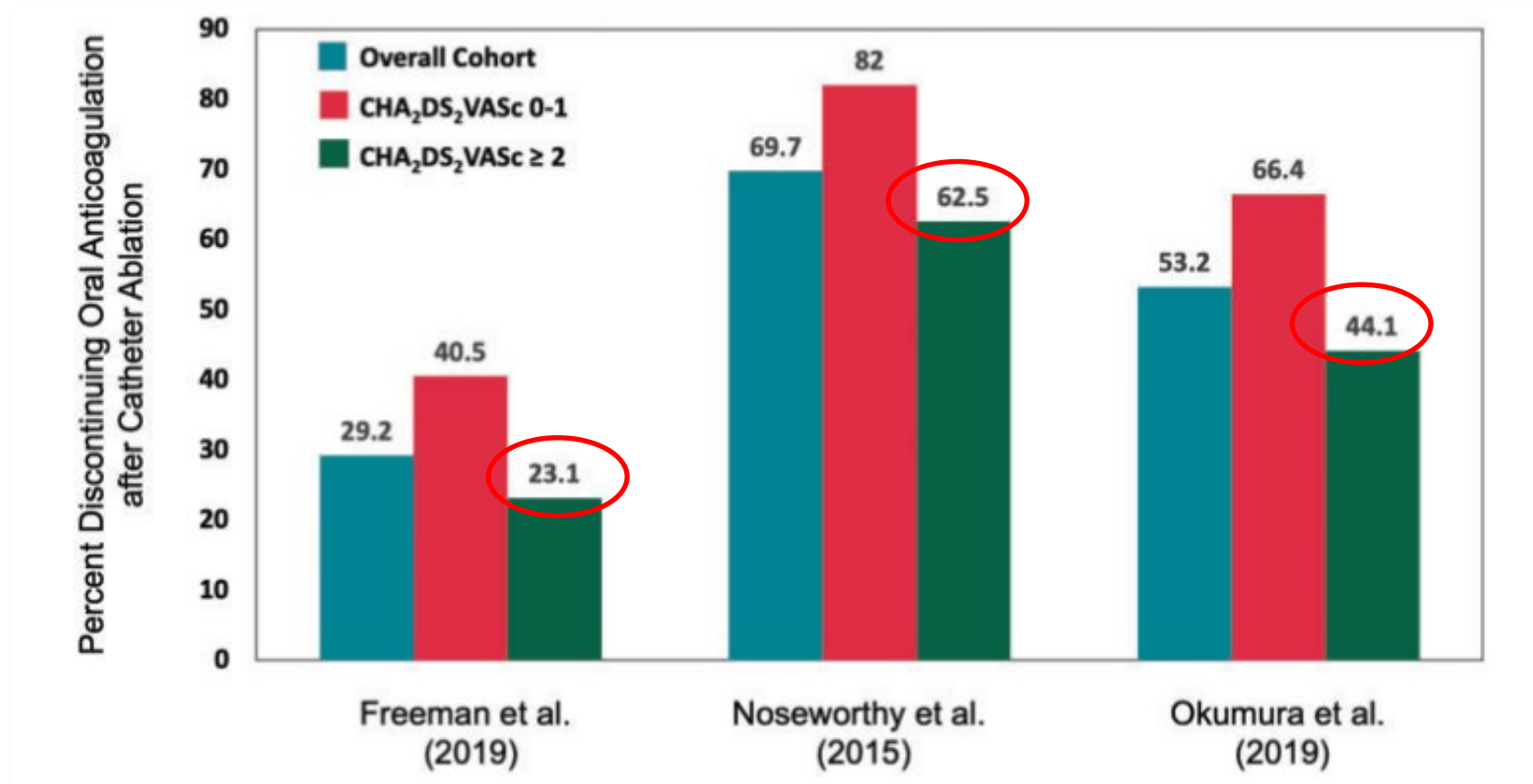
Guideline/consensus document	Recommendation	Strength of recommendation	
2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS ³⁸	'Long-term continuation of systemic anticoagulation beyond 2 months post-ablation <u>is based on the patient's stroke risk profile and not on the apparent success or failure of the ablation procedure</u> '.	Class I Level C	Après ablation
2018 CHEST Guideline and Expert Panel Report ³⁹	'In patients in whom sinus rhythm has been restored, we suggest that long-term anticoagulation should be based on the patient's <u>CHA₂DS₂-VASc thromboembolic risk profile, regardless of whether sinus rhythm has been restored via ablation, cardioversion (even spontaneous), or other means</u> '.	Weak recommendation, low-quality evidence	
2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation	'Decisions regarding continuation of systematic anti-coagulation more than 2 months post-ablation <u>should be based on the patient's stroke risk profile and not on the perceived success or failure of the ablation procedure</u> '. ⁴⁰	Class I Level C	
2014 Focused Update of the CCS Guidelines for Management of Atrial Fibrillation ⁴¹	'AF ablation should <u>not be considered as an alternative to oral anticoagulation</u> . If a patient has a high thromboembolic risk profile (e.g., CHADS ₂ risk score of ≥ 2), then the patient should continue oral anticoagulation even after successful AF ablation'.	NA	Avant ablation
2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation ⁴²	'AF catheter ablation to restore sinus rhythm <u>should not be performed with the sole intent of obviating the need for anticoagulation</u> '.	Class III (Harm) Level C	

Cas particuliers?

- ACO impérative pour les premiers 2-3 mois après ablation (risque embolique $\uparrow$ 8x en cas d'arrêt ACO)
- Pas d'arrêt en cas de prévention secondaire post-AVC!!
- Arrêt en cas de risque intermédiaire CHA₂DS₂VASc 1 (♂) ou 2 (♀) ou de contre-indications relatives à l'ACO (balance risque-bénéfice incertaine) mais...
⇒ **définition du «succès» fiable!**



«Real world» practice....



Noseworthy et al. J Am Heart Assoc 2015
Freeman et al. Circ AE 2019
Okumura et al. Circ J 2019

Arrêt de l'ACO: études en cours...

Trial	Target enrolment	Enrolment criteria	Treatment groups	Primary outcome	Follow-up
OCEAN (NCT02168829)	1572	• Non-valvular AF • CHA₂DS₂VASc score ≥ 1 • ≥ 1 year post-successful AF catheter ablation without clinically apparent arrhythmia recurrence on serial 24-h Holter or an ECG monitoring	1. Rivaroxaban 15 mg daily 2. ASA 75–160 mg daily	Composite of stroke, systemic embolism, and covert embolic stroke on cerebral MRI	36 months
ODIn-AF (NCT02067182)	630	• Non-valvular symptomatic, paroxysmal or persistent AF • CHA₂DS₂VASc score ≥ 2 • Undergoing circumferential antral pulmonary vein ablation • Sinus rhythm (on 72-h Holter) following 3 months blanking period and 3 months observation period after ablation procedure • No clinical evidence of recurrent AF following 3 months blanking period and 3 months assessed by symptoms • No contraindications for OAC assessed by randomization of MRI of the brain	1. Dabigatran 150 mg b.i.d. (or 110 mg b.i.d. if age ≥ 75 years, CrCl 30–50 mL/min, concomitant verapamil use, increased bleeding risk) 2. No anticoagulation	New micro- and macro-embolic lesions on cerebral MRI incl. flare and diffusion weighted imaging at 12 months compared to baseline MRI (3 months after AF catheter ablation)	12 months
OPTION (NCT03795298)	1600	• Non-valvular AF • Catheter ablation between 90 and 180 days prior to randomization (or planning on catheter ablation within 10 days of randomization) • Able to undergo serial transoesophageal echocardiography	1. Left atrial appendage occlusion (WATCHMAN FLX) 2. Oral anticoagulation	1. Composite stroke, systemic embolism, and all-cause death 2. Non-procedural bleeding	36 months

Conclusions – *Take home messages*

- Diminution probable du risque d'AVC mais pas de preuve formelle (testé dans des populations à relativement bas risque)
- “Succès” d'ablation à interpréter surtout comme une ↓ marquée de la **charge arythmique**
- **Récidives tardives fréquentes** avec maintien dans le temps. On évite donc de parler de guérison...
- L'arrêt de l'anticoagulation doit se faire sur la base **du risque du patient** (CHA₂DS₂VASc), et **non sur le succès *perçu*** de l'ablation
- Arrêt envisageable pour les risques intermédiaires (CHA₂DS₂VASc 1 (♂) ou 2 (♀)) mais idéalement sous couvert d'un moniteur implantable