CASTLE HTx Trial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation

Christian Sohns, M.D., Henrik Fox, M.D., Nassir F. Marrouche, M.D., Harry J.G.M. Crijns, M.D., Ph.D., Angelika Costard-Jaeckle, M.D., Leonard Bergau, M.D., Gerhard Hindricks, M.D., Nikolaos Dagres, M.D., Samuel Sossalla, M.D., Rene Schramm, M.D., Ph.D., Thomas Fink, M.D., Mustapha El Hamriti, M.D., Maximilian Moersdorf, M.D., Vanessa Sciacca, M.D., Frank Konietschke, Ph.D., Volker Rudolph, M.D., Jan Gummert, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., and Philipp Sommer, M.D., for the CASTLE HTx Investigators

Ablacja przezcewnikowa migotania przedsionków w schyłkowej niewydolności serca

Opracowanie: Jan Ciszewski

Komentarz: Ewa Jędrzejczyk-Patej

Wprowadzenie

- Wyniki badania CASTLE-AF sugerują, że ablacja u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF <35%) redukuje ryzyko zgonu lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (HF) oraz poprawia LVEF.

- Zbieżne wyniki uzyskano również w innych badaniach. m.in. w mniejszym badaniu CAMERA-MRI (pacjenci z LVEF<45%) oraz w analizie „per protocol" badania CABANA (pacjenci >65 rż lub młodsi z istotnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego).

- Podanalizy badania CASTLE-AF wykazały, że chociaż poprawa w zakresie punktów końcowych obserwowana była we wszystkich podgrupach zaawansowania HF, to wyrażona była ona najbardziej w podgrupie pacjentów z LVEF ≥20% w klasie NYHA I/II.

- Efekt ablacji nie był badany w podgrupie pacjentów ze „schyłkową" HF.

Niniejsze badanie przedstawia wyniki leczenia ablacją pacjentów z objawowym AF oraz zaawansowaną HF, którzy byli kwalifikowani do transplantacji serca lub wszczepienia urządzenia wspomagającego lewą komorę (LVAD).

Metodyka

- Typ badania: Jednoośrodkowe badanie RCT (*Randomized Controlled Trial*)
- Populacja badana:

  Pacjenci z objawowym AF oraz schyłkową HF skierowani do kwalifikacji do transplantacji serca lub wszczepienia LVAD
  - stabilna HF
  - LVEF <35%
  - NYHA ≥II
  - istotne obniżenie tolerancji wysiłku (mierzone w teście 6 minutowego chodu - 6MWT)
  - wszyscy pacjenci mieli CIED* w celu monitorowania nawrotów AF i ładunku AF

- Interwencja:

randomizacja 1:1 do jednej z form terapii (randomizacja otwarta):

-**optymalna terapia medyczna (OMT)** zgodnie z obowiązującymi standardami

vs

- ablacja przezcewnikowa podłoża migotania przedsionków (CA) + OMT

(ablacja ujść żył płucnych, dopuszczania ablacja substratu pozażylnego, w razie nawrotów AF zalecana re-ablacja)

* - *Cardiac Implantable Electronic Device* - „urządzenie wszczepialne” tzn. układ stymulujący lub kardiowerter defibrylator

Metodyka

- Obserwacja:
  - Kontrolne wizyty co 3 miesiące
    - w ocenie występowania AF wykorzystywane dane z CIEDs
  - Czas obserwacji – pierwotnie zakładano 3 lata

- Punkty końcowe:
  - **Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy – śmiertelność całkowita/pilne wszczepienie LVAD/pilna transplantacja serca**
  - Drugorzędowe punkty końcowe:
    - poszczególne składowe punktu pierwszorzędowego
    - śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych
    - LVEF
    - ładunek AF po 6. i 12. miesiącach obserwacji*
    - typ zaawansowania AF po 12. miesiącach obserwacji**

BADANIE PRZERWANE PRZEDWCZEŚNIE PO ROKU OD ZAKOŃCZENIA REKRUTACJI ZE WZGLEDÓW BEZPIECZEŃSTWA

Z POWODU OSIĄGNIĘCIA WIĘKSZEJ NIŻ ZAKŁADANO RÓŻNICY W WYSTĘPOWANIU PIERWSZORZĘDOWEGO PUNKTU KOŃCOWEGO POMIĘDZY GRUPAMI

* - W okresie trzech miesięcy poprzedzających wizytę kontrolną

** - Tzn. napadowe (AHRE >30s), przetrwałe (7 dni lub kardiowersja) lub brak AF – oceniane w okresie trzech miesięcy poprzedzających wizytę kontrolną

Wyniki

- Miejsce:
  Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen
  (Bad Oeynhausen, Niemcy)

- Czas rekrutacji: listopad 2020 – maj 2023,

- Mediana czasu obserwacji: 18 miesięcy

- Populacja:
  - N: 194 (97 ablacja vs 97 farmakoterapia)
  - % pacjentów poddanych ablacji – 84% i 16% (CA vs OMT)
  - Wiek: 63,5 lat
  - Mężczyźni – ok. 78%
  - NYHA II/III/IV – 31,5/55/8,5 %
  - LVEF – 27%
  - LA – 48,5 mm
  - Etiologia HF – u 61% nie-niedokrwienna

Brak istotnych różnic pomiędzy grupami w charakterystyce podstawowej

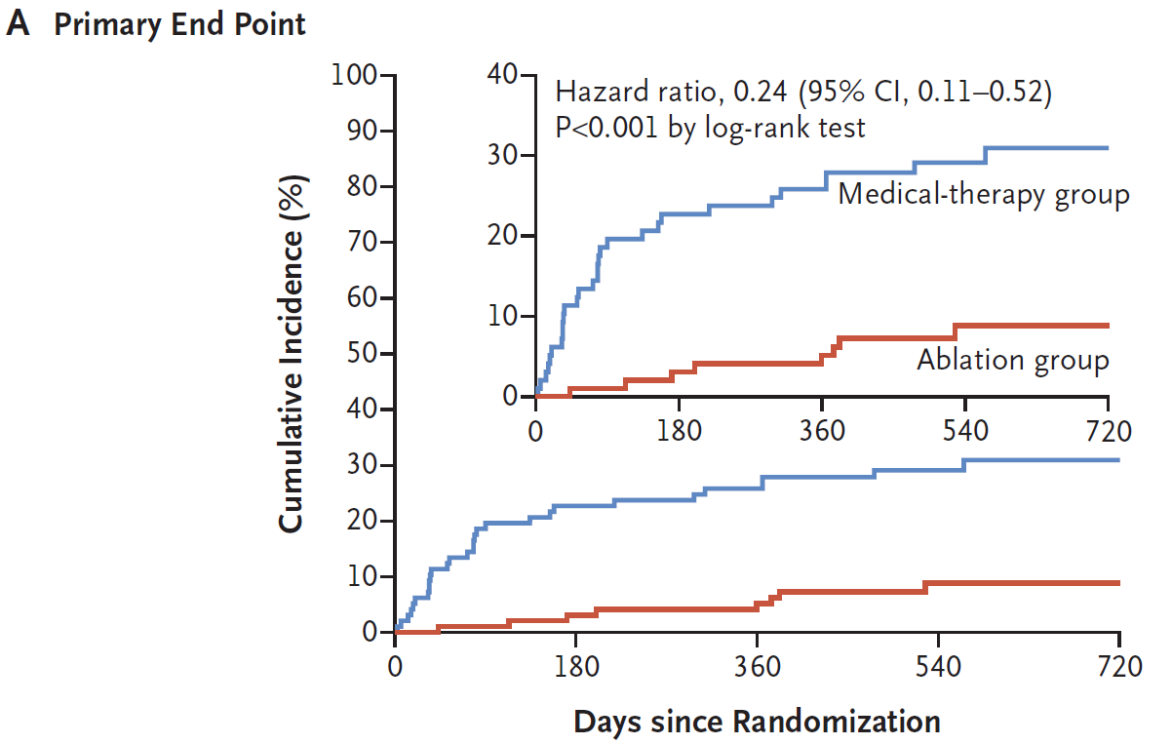
Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Ablation Group (N=97)	Medical-Therapy Group (N=97)
Age — yr	62±12	65±10
Male sex — no. (%)	85 (88)	72 (74)
Body-mass index†	28±4	28±5
NYHA functional class — no. (%)‡		
II	33 (34)	28 (29)
III	52 (54)	54 (56)
IV	12 (12)	15 (15)
Left ventricular ejection fraction — %	29±6	25±6
Type of atrial fibrillation — no. (%)		
Paroxysmal	28 (29)	31 (32)
Persistent	54 (56)	54 (56)
Long-standing persistent: duration of >1 yr	15 (15)	12 (12)
Duration of atrial fibrillation — yr	4±5	3±4
History of cardioversion — no. (%)	64 (66)	62 (64)
Heart rate — beats/min	80±21	82±20
Cause of heart failure — no. (%)		
Ischemic	37 (38)	39 (40)
Nonischemic	60 (62)	58 (60)
Left atrial diameter — mm	49±6	48±8
Diabetes mellitus — no. (%)	25 (26)	31 (32)
Implantable cardiac device — no. (%)		
ICD	57 (59)	52 (54)
CRT-D	35 (36)	38 (39)
Rhythm monitor	3 (3)	4 (4)
Pacemaker	2 (2)	3 (3)
N-terminal pro-BNP level		
No. of patients evaluated (%)	46 (47)	52 (54)
Value — pg/ml	3852±3261	4461±5191
6-Min walk test		
Test performed — no. (%)	26 (27)	24 (25)
Distance — m	308±69	299±66
Test not feasible — no. (%)	71 (73)	73 (75)
Medications — no. (%)		
Amiodarone	44 (45)	46 (47)
Beta-blocker	93 (96)	91 (94)
Diuretic	71 (73)	76 (78)
ACE inhibitor or ARB	31 (32)	40 (41)
MRA	45 (46)	53 (55)
Sacubitril–valsartan	66 (68)	57 (59)
SGLT2 inhibitor	23 (24)	24 (25)

Wyniki – punkt I-rzędowy

Istotnie niższe ryzyko zgonu/pilnego wszczepienia LVAD/transplantacji serca w grupie leczonej ablacją

8 pacjentów (8%) w grupie ablacji
vs
29 pacjentów (30%) w grupie OMT

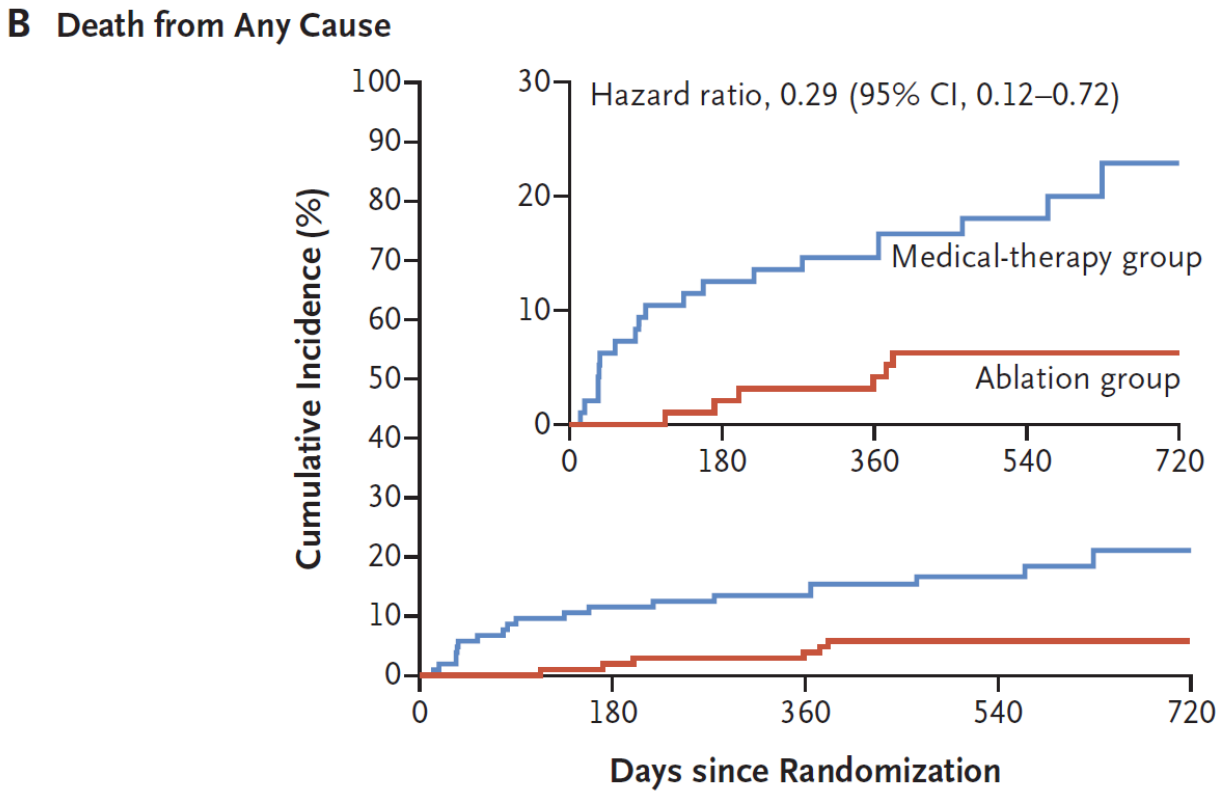


No. at Risk					
Medical-therapy group	97	75	72	41	12
Ablation group	97	94	88	50	20

Wyniki – śmiertelność całkowita

Grupa ablacji – niższa śmiertelność całkowita

6 pacjentów (6%) w grupie ablacji
vs
19 pacjentów (20%) w grupie OMT



No. at Risk

Medical-therapy group	97	85	83	45	13
Ablation group	97	95	93	51	20

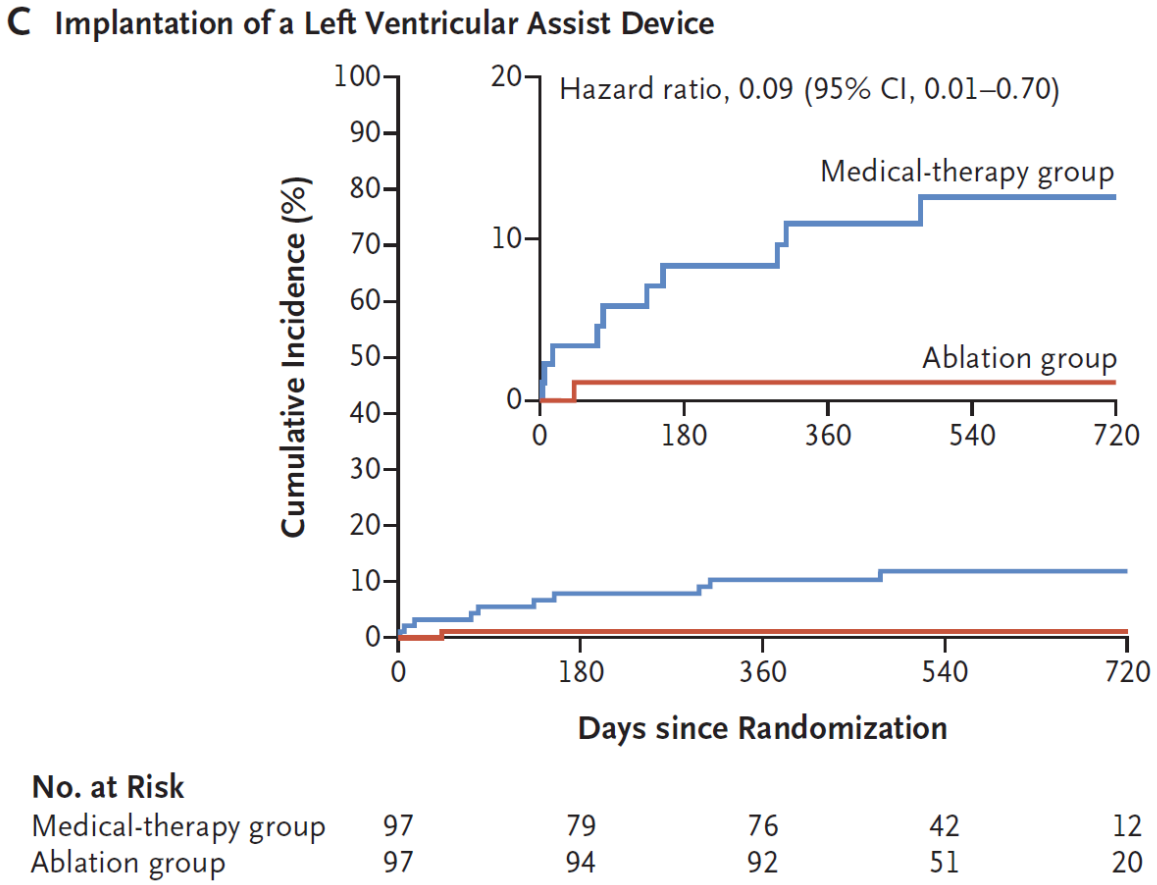
Wyniki –implantacja LVAD i transplantacja

Grupa ablacji – bardzo istotna redukcja ryzyka implantacji LVAD

- **Implantacja LVAD**:
  - 1% vs 10% (CA vs OMT)
  - **HR: 0.09;** (95% CI, 0.01 - 0.70)

- Konieczność pilnej transplantacji:
  - 1% vs 6% (CA vs OMT)
  - **HR: 0.15**; (95% CI, 0.02 - 1.25) (nieistotne statystycznie)

- **Istotny wzrost LVEF w grupie ablacji**
  +7.8 (±7.6)% vs +1.4 (±7.2%) - 12 miesięcy



Wyniki – skuteczność ablacji AF

Istotnie niższy ładunek AF w grupie ablacji:

Atrial fibrillation burden	CA	OMT
At baseline		
No. of patients evaluated	97	97
Value — %	50.2±31.9	49.3±34.4
At 6 mo		
No. of patients evaluated	90	71
Baseline value — %	50.8±31.0	50.7±34.7
Value at 6 mo — %	20.0±28.3	42.4±35.2
Reduction — percentage points	30.8±33.3	8.3±25.2
At 12 mo		
No. of patients evaluated	89	66
Baseline value — %	50.9±31.2	52.4±35.2
Value at 12 mo — %	19.6±28.0	43.7±36.2
Reduction — percentage points	31.4±33.3	8.6±26.3

Różnica w redukcji AF burden pomiędzy grupami
6 miesiąc - 22.5 (95% CI: 13.1 - 31.9)
12 miesiąc - 22.7 (95% CI: 13.0 - 32.5)
– utrzymywanie się efektu przez rok obserwacji

Istotnie mniej pacjentów z przetrwałym AF w grupie ablacji

Atrial fibrillation classification	CA	OMT
Baseline		
Persistent	69 (71)	66 (68)
Paroxysmal	28 (29)	31 (32)
12 mo		
With primary end-point event	8 (8)	29 (30)
Without primary end-point event	89 (92)	68 (70)
Persistent	35 (36)	59 (61)
Paroxysmal	49 (51)	8 (8)
Sinus rhythm: no atrial fibrillation	5 (5)	1 (1)

Brak AF jedynie u 5% pacjentów w grupie ablacji

Wnioski

Ablacja przezcewnikowa migotania przedsionków u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca skierowanych do kwalifikacji do wszczepienia LVAD i/lub transplantacji wiąże się z:

- istotnie niższym ryzykiem złożonego punktu końcowego w postaci zgonu lub pilnego wszczepienia LVAD lub transplantacji (HR 0,24)
- istotnie niższym ryzykiem zgonu (HR 0,29)
-istotnie niższym ryzykiem konieczności pilnego wszczepienia LVAD (HR 0,09)

w stosunku do leczenia farmakologicznego migotania przedsionków

Poprawa w zakresie w/wym punktów końcowych jest bardzo istotna i zauważalna już w 1 roku obserwacji

Efekt ablacji migotania przedsionków uzyskany jest nie tyle przez zupełne ustąpienie napadów migotania przedsionków (osiągnięte jedynie u ok 5% chorych), ale poprzez istotne zmniejszenie ładunku migotania przedsionków oraz utrzymanie napadowego charakteru arytmii

Komentarz do CASTLE HTx

Ewa Jędrzejczyk-Patej

- Ablacja jest uznaną metodą zabiegową leczenia AF, ale nadal zalecana jest u chorych, u których leczenie antyarytmiczne jest nieskuteczne, źle tolerowane bądź przeciwwskazane

- Ze względu na wzajemną korelację pomiędzy zaawansowaniem HF oraz nasileniem AF powszechnie uważa się, że ablacja u chorych ze schyłkową HF wiąże się z niższą skutecznością oraz wyższym ryzykiem powikłań

- Otwarta pozostaje kwestia, czy interwencja polegająca na ablacji u pacjentów ze schyłkową HF może ograniczyć postęp choroby i poprawić rokowanie pacjentów

Komentarz do CASTLE HTx

Ewa Jędrzejczyk-Patej

- Do badania CASTLE HTx włączani byli pacjenci z objawowym AF oraz zaawansowaną, stabilną HF kwalifikowani do transplantacji serca lub LVAD.

- Wyniki badania niewątpliwie zaskakują bardzo szybkim uzyskaniem istotnych różnic w badanych punktach końcowych na korzyść ablacji.

- Badanie ma oczywiście swoje ograniczenia, m.in.:
  - jest badaniem jedoośrodkowym,
  - 16 pacjentów z grupy ablacji nie miało zabiegu,
  - około 30% badanych było w grupie NYHA II, zatem można mieć wątpliwość dotyczącą ciężkości i zaawansowania HF,
  - autorzy poddali screeningowi około 900 pacjentów, z których tylko 194 zostało włączonych do badania, a zatem była to wybrana grupa chorych z zaawansowaną HF, a nie wszyscy kolejni z HF i AF.

- Nie zmienia to faktu, że wyniki badania są jednoznaczne – ablacja nie uwalnia całkowicie chorych z HF od epizodów AF, ale znacznie redukuje ładunek arytmii i w ten sposób poprawia rokowanie pacjentów.