

Katheterablation bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Wie ergänzen sich CASTLE-AF und CASTLE-HTx?

Herzinsuffizienz (HF) und Vorhofflimmern (VHF) sind eng miteinander verbunden und begünstigen sich gegenseitig. So liegt bei einem Drittel aller Patienten mit VHF eine HF mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) vor und nahezu die Hälfte aller Patienten mit HFrEF leidet zusätzlich an symptomatischem VHF [1]. Die Tachykardie und Arrhythmie unter VHF führt zu myokardialen Umbauprozessen im Sinne eines ventrikulären „Remodeling“ [2]. In klinischen Studien konnte eine Reversibilität des strukturellen Umbaus („Reverse-Remodeling“) durch anhaltende Wiederherstellung des Sinusrhythmus nachgewiesen werden [3, 4]. Mit der *Catheter Ablation vs. Standard Conventional Treatment in Patients With LV Dysfunction and AF (CASTLE-AF)* [5] und der *Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in patients With End-stage Heart Failure and Eligibility for Heart Transplantation (CASTLE-HTx)* Studie [6] liegen nun zwei prospektiv-randomisierte Studien vor, die einen erheblichen Überlebensvorteil bei Patienten mit VHF und HFrEF zeigen. Als Konsequenz der aktualisierten Studienlage in Folge der *CASTLE-Studien* ist die Katheterablation von VHF bei Patienten mit HFrEF zu einer Klasse I Indikation in der aktuellen Leitlinie von ACC/AHA/ACCP/HRS aufgewertet worden [7]. Eine ähnliche Bewertung ist auch von der neuen ESC-Leitlinie zur Therapie von VHF zu erwarten, die in diesem Jahr erscheinen wird. Aus aktuellem Anlass möchten wir im Folgenden Gemeinsamkeiten und Unterschiede der *CASTLE-Studien* darstellen und diskutieren.

CASTLE-AF war eine multizentrische Studie, die insgesamt 363 Patienten aus 33 Zentren umfasste. Eingeschlossen wurden Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF und einer EF $\leq 35\%$. Die Patienten wurden nach einer 5-wöchigen „Run-in-Phase“ 1:1 auf eine Katheterablation von VHF ($n = 179$) oder eine medikamentöse Therapie ($n = 184$) randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war eine Kombination aus Tod oder Hospitalisierung wegen HF. Die Listung zur Herztransplantation war ein Ausschlusskriterium hinsichtlich der Studienteilnahme. Das mediane Alter in beiden Gruppen betrug 64 Jahre, die linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) zu Beginn der Studie betrug 32,5 % bei Patienten im Ablationsarm gegenüber 31 % in der Kontrollgruppe. Nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 37 Monaten wurde der primäre Endpunkt bei 51 Patienten im Ablationsarm und 82 Patienten im Kontrollarm erreicht (HR 0,62; $p < 0,01$). Auch die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes traten signifikant seltener bei Patienten im Ablationsarm auf (Tod jeder Ursache: HR 0,53; $p = 0,01$; Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz: HR 0,56;



AGEP.
Deutsche Gesellschaft
für Kardiologie e.V.

V. i. S. d. P.

Prof. Dr. med. Christian Veltmann
Zentrum Bremen
Herzzentrum Bremen
Klinikum Links der Weser
Senator-Weßling-Str. 1
28277 Bremen
Telefon: 0421/84 00 78–24
Email: c.veltmann@ep-bremen.de

$p = 0,004$). Zusätzlich ist hervorzuheben, dass sich die LVEF im Verlauf um 8 % (Ablationsarm) gegenüber 0,2 % (Kontrollgruppe) verbesserte ($p < 0,01$). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich der Vorteil der Katheterablation hinsichtlich des kombinierten Endpunktes vor allem bei Patienten mit einer LVEF $> 25\%$. Mit einer Anzahl von $n = 34$ im Ablationsarm und $n = 27$ im Kontrollarm war die Gruppe der Patienten mit einer LVEF $< 25\%$ jedoch relativ gering. Eine weiterführende Analyse der Daten zeigte zudem, dass bereits die Verringerung des AF-Burdens zu einer besseren Prognose der Patienten führte [8]. Hinsichtlich der Katheterablation von VHF bei Patienten mit HF wurde durch *CASTLE-AF* ein Paradigmenwechsel eingeleitet und dies wurde durch ein Editorial im *New England Journal of Medicine* besonders hervorgehoben [9].

Aufgrund der bekannten Engpässe, strukturellen Umstände und langen Wartezeiten auf ein Spenderorgan versterben in der Europäischen Union viele Patienten bereits während der Wartezeit auf eine Herztransplantation oder bekommen gar kein Organangebot. Die *CASTLE-HTx* Studie untersuchte den bislang nicht beschriebenen Zusammenhang zwischen VHF und einer HF im Endstadium bei Patienten vor und während Listung zur Herztransplantation im Rahmen einer randomisierten Studie am Herz- und Diabeteszentrum NRW, welches mit > 3000 Herztransplantationen weltweit eines der erfahrensten Zentren für die Behandlung der terminalen HF ist. Die Haupt-Einschlusskriterien waren symptomatisches VHF und eine HF im Endstadium entsprechend den Kriterien der *International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* [10] sowie dem Positionspapier der *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*; unter Berücksichtigung, dass die jeweiligen Definitionen für fortgeschrittene Stadien der HF im Endstadium variieren [11]. Eingeschlossen wurden 194 Patienten mit VHF und terminaler HF, die zur Evaluation der Eignung zur Herztransplantation oder zur Überprüfung der Indikation zur Implantation eines Linksherzunterstützungssystem vorstellig wurden. Alle Patienten haben eine optimale Herzinsuffizienztherapie und ein implantiertes kardiales Device, um hierdurch ein lückenloses Rhythmusmonitoring zu gewährleisten. Der primäre Studienendpunkt bestand aus einer Kombination aus Tod, Implantation eines Linksherzunterstützungssystems oder Herztransplantation. Die Patienten wurden 1:1 auf eine Katheterablation ($n = 97$; Alter: 62 ± 12 Jahre) oder einem medikamentösen Kontrollarm ($n = 97$; Alter: 65 ± 10 Jahre)

randomisiert. Die mittlere LVEF betrug $29 \pm 6\%$ im Ablationsarm und $25 \pm 6\%$ im Kontrollarm. Die Studie wurde nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von ~18 Monaten aufgrund der Überlegenheit der Ablation und damit verbundenen ethischen Bedenken, Patienten aus der medikamentösen Therapiegruppe eine mutmaßlich lebensverlängernde Therapie aufgrund der Randomisierung vorzuenthalten, vorzeitig beendet. Zu diesem Zeitpunkt war der primäre Endpunkt bei 8 Patienten im Ablationsarm gegenüber 29 Patienten im Kontrollarm erreicht (HR 0,24; $p < 0,01$). Die einzelnen Komponenten des primären Endpunktes traten ebenfalls seltener im Ablationsarm auf (Tod jeder Ursache: HR 0,29; Implantation eines Linksherzunterstützungssystem: HR 0,09; Herztransplantation: HR 0,15) und zusätzlich verbesserte sich die LVEF um $6,5 \pm 10\%$ über einen Zeitraum von 6–12 Monaten.

CASTLE-HTX liefert wichtige Erkenntnisse über die Therapie von Patienten mit schwerer bzw. terminaler HF, welche unter VHF als Begleiterkrankung leiden. In **CASTLE-AF** konnte bereits gezeigt werden, dass die Katheterablation von VHF mit einer signifikant niedrigeren Sterblichkeit im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie einhergeht. In **CASTLE-HTx** wurden nun erstmalig auch Patienten mit HF im Endstadium untersucht, genau das Kollektiv, welches in allen vorherigen Ablationsstudien bei HF ausgeschlossen wurde. Somit konnten die Ergebnisse von **CASTLE-AF** nicht nur bestätigt, sondern auch auf Patienten mit HF im Endstadium übertragen werden. Diese schwer erkrankten und hoch-symptomatischen Patienten scheinen sogar noch stärker und frühzeitiger von der Katheterablation vom VHF und damit konsekutiv dem Erhalt von Sinusrhythmus zu profitieren. Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass der initial angesprochene Paradigmenwechsel hinsichtlich der Ablation von VHF bei Patienten mit HF nun durch die Ergebnisse von **CASTLE-HTx** endgültig vollzogen ist, was sich bereits in den aktuellen Leitlinien zur Therapie von VHF widerspiegelt. Der Erhalt des Sinusrhythmus durch eine Ablation von VHF wird aber auch noch stärker in den Fokus der Therapie einer HF rücken und auch hier, mutmaßlich über eine Reduktion des AF-Burden in den Leitlinien priorisiert werden. Sinusrhythmus is the King of the CASTLES!

Prof. Dr. med. Christian Sohns

Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Elektrophysiologie/Rhythmologie, Bad Oeynhausen, csohns@hdz-nrw.de

Dr. med. Leonard Bergau

Abteilung für Kardiologie/Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen

Literatur

1. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE (2016) Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 133(5):484–492
2. Pabel S, Sossalla S (2022) Atrial fibrillation and heart failure: novel insights into the chicken and egg dilemma. *Eur Heart J* 43(36):3376–3378
3. Kowallick JT, Staab W, Schuster A, Backhaus SJ, Weber-Kruger M, Bauer L, Sohns C, Lotz J, Hasenfuss G, Luthje L, Zabel M, Bergau L (2019) Reverse left ventricular structural remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular function: Insights from cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping. *Heart Rhythm* 16(3):424–432

4. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, Gutman SJ, Voskoboinik A, McLellan AJA, Peck KY, Sugumar H, Iles L, Pathik B, Nalliah CJ, Wong GR, Azzopardi SM, Lee G, Mariani J, Kaye DM, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM (2018) Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm With Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the CAMERA MRI Trial. *JACC Clin Electrophysiol* 4(8):999–1007
5. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bansch D, Investigators C-A (2018) Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 378(5):417–427
6. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, Crijns H, Costard-Jaeckle A, Bergau L, Hindricks G, Dagues N, Sossalla S, Schramm R, Fink T, El Hamriti M, Moersdorf M, Sciacca V, Konietzschke F, Rudolph V, Gummert J, Tijssen JGP, Sommer P, Investigators CH. (2023) Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 389(15):1380–1389
7. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL, Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streu MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagoner DR (2024) 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 149(1):e1–e156
8. Brachmann J, Sohns C, Andresen D, Siebels J, Sehner S, Boersma L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Schunkert H, Bansch D, Dagher L, Zhao Y, Mahnkopf C, Wegscheider K, Marrouche NF (2021) Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial. *JACC Clin Electrophysiol* 7(5):594–603
9. Link MS (2018) Paradigm Shift for Treatment of Atrial Fibrillation in Heart Failure. *N Engl J Med* 378(5):468–469
10. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EAM, Zuckermann A (2016) International Society for Heart Lung Transplantation Infectious Diseases P, Heart F, Transplantation C. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 35(1):1–23
11. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH et al (2018) Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 20:1505–1535