# CASTLE-HTx

**Štěpán Havránek**
II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie I. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Studie CASTLE HTx prokázala snížení kombinovaného primárního endpointu u nemocných s pokročilým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory a fibrilací síní, kteří byli léčeni katetrizační ablací nad rámec zvyklé terapie srdečního selhání. Ablační léčba byla srovnávána s optimální farmakoterapií srdečního selhání. Primární endpoint zahrnoval celkovou mortalitu, zavedení levostranné srdeční podpory a indikaci k urgentní srdeční transplantaci.

**Klíčová slova:** srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory, terminální srdeční selhání, fibrilace síní, katetrizační ablace.

## CASTLE-HTx

The CASTLE HTx trial showed a significant reduction in the primary composite endpoint in patients with advanced heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation who were treated with catheter ablation in addition to optimal medical treatment of heart failure. Catheter ablation was compared with optimal medical treatment alone. The primary endpoint was a composite of death from any cause, implantation of a left ventricular assist device, and urgent heart transplantation.

**Key words:** heart failure with reduced ejection fraction, end-stage heart failure, atrial fibrillation, catheter ablation.

## Úvod

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF) a fibrilace síní (FS) jsou onemocnění častého výskytu. FS a HFrEF se často vyskytují společně. FS navíc může vést ke zhoršení srdečního selhání. Na druhou stranu, srdeční selhání může arytmii také indukovat. Terapie FS u nemocných s HFrEF má svá specifika. V obecné rovině jistě platí, že základem léčby je vždy terapie srdečního selhání jako takového, dle příslušné evidence. U HFrEF je dále významná i nefarmakologická léčba – zavedení resynchronizační léčby srdečního selhání (CRT-P / CRT-D) a implantace implantabilního kardioverteru-defibrilátoru (ICD) v prevenci náhlé srdeční smrti dle indikačních kritérií (1, 2). Terapie FS je založena na ovlivnění kardiovaskulárních komorbidit, prevenci tromboembolických komplikací a ovlivnění arytmie pomocí kontroly frekvence a srdečního rytmu (3). Katetrizační ablace je etablovanou metodou kontroly srdečního rytmu u vybrané populace (4). Nejčastěji je indikace založena na symptomech arytmie. V roce 2018 byly publikovány výsledky studie CASTLE-AF (5). Tato studie, jako první, ukázala na mortalitní benefit katetrizační ablace oproti konzervativní léčbě (kontrola rytmu antiarytmiky či kontrola komorové odpovědi) u pacientů s HFrEF, ve funkční třídě NYHA II–IV a se zavedeným CRT-D/ICD. Jednalo se o průlomovou studii. Na základě těchto dat je nyní katetrizační ablace FS u skupiny pacientů s HFrEF indikovaná jako metoda první volby. Tato studie však byla i kritizována: zejména pro dlouhou dobu náboru nutnou k dosažení síly studie, dále pro vysoký počet pacientů, kteří nedokončili plánované sledování. Navíc zařazovací kritéria splní malá proporce pacientů s HFrEF. Data z této studie nebyla také doposud reprodukována.

DECLARATIONS:

**Ethical principles compliance:**
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

**Conflict of interest and financial disclosures:**
None.

**Funding/Support:**
None.

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol. 2024;23(2-3):136-138
https://doi.org/10.36290/kar.2024.015
Článek přijat redakcí: 31. 7. 2024
Článek přijat k tisku: 19. 8. 2024

**prof. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.**
stepan.havranek@vfn.cz

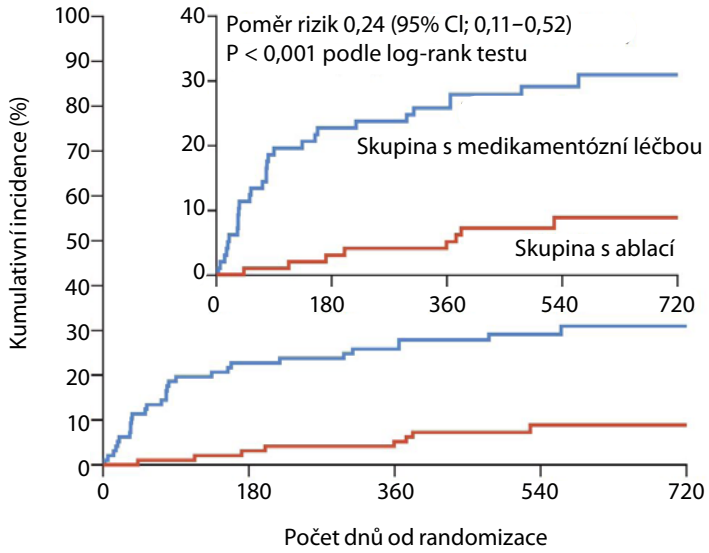
**Tab. 1.** *Základní charakteristiky souboru*

| Charakteristika | Ablační větev (n = 97) | Konzervativní větev (n = 97) |
|---|---|---|
| Věk (roky) | 62 ± 12 | 65 ± 10 |
| Mužské pohlaví | 85 (88 %) | 72 (74 %) |
| NYHA | | |
| ■ II | 33 (34 %) | 28 (29 %) |
| ■ III | 52 (54 %) | 54 (56 %) |
| ■ IV | 12 (12 %) | 15 (15 %) |
| Ejekční frakce levé komory (%) | 29 ± 6 | 25 ± 6 |
| Typ fibrilace síní | | |
| ■ Paroxysmální | 28 (29 %) | 31 (32 %) |
| ■ Perzistentní | 54 (56 %) | 54 (56 %) |
| ■ Dlouhodobě perzistentní | 15 (15 %) | 12 (12 %) |
| Trvání fibrilace síní (roky) | 4 ± 5 | 3 ± 4 |
| Příčina srdečního selhání | | |
| ■ Ischemická | 37 (38 %) | 39 (40 %) |
| ■ Neischemická | 60 (62 %) | 58 (60 %) |
| Rozměr levé síně (mm) | 49 ± 6 | 48 ± 8 |
| Implantovaný přístroj | | |
| ■ ICD | 57 (59 %) | 52 (54 %) |
| ■ CRT-D | 35 (36 %) | 38 (39 %) |
| NT-proBNP (pg/ml) | 3 852 ± 3 261 | 4 461 ± 5 191 |
| 6minutový test chůze (m) | 308 ± 69 | 299 ± 66 |

**Tab. 2.** *Primární a sekundární endpointy studie*

| Endpoint | Ablační větev (n = 97) | Konzervativní větev (n = 97) | Hazard Ratio (95% CI) | p |
|---|---|---|---|---|
| Primární endpoint | 8 (8 %) | 29 (30 %) | 0,24 (0,11–0,52) | < 0,001 |
| Sekundární endpointy | | | | |
| ■ Úmrtí z jakékoliv příčiny | 6 (6 %) | 19 (20 %) | 0,29 (0,12–0,72) | |
| ■ Implantace levostranné srdeční podpory | 1 (1 %) | 10 (10 %) | 0,09 (0,01–0,70) | |
| ■ Urgentní srdeční transplantace | 1 (1 %) | 6 (6 %) | 0,15 (0,02–1,25) | |

**Obr. 1.** *Kaplan-Meierova křivka výskytu primárního kompozitního endpointu (celková mortalita, nutnost implantace levostranné oběhové podpory, indikace k urgentní srdeční transplantaci)*




**Počet ohrožených**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Skupina s medikamentózní léčbou | 97 | 75 | 72 | 41 | 12 |
| Skupina s ablací | 97 | 94 | 88 | 50 | 20 |

Na studii CASTLE-AF navázala studie CASTLE-HTx – Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with End-Stage Heart Failure and Eligibility for Heart Transplantation. Studie si dala za cíl posoudit efekt a bezpečnost katetrizační ablace FS u nemocných s terminálním srdečním selháním, tedy u nemocných referovaných k zařazení do programu srdeční transplantace nebo zavedení oběhové podpory. Data o efektu katetrizační léčba FS u této skupiny pacientů doposud nebyla k dispozici. Výsledky byly publikovány v The New England Journal of Medicine v roce 2023 (6).

## Metodika

CASTLE-HTx byla unicetrická, otevřená, randomizovaná studie. Zařazeni byli pacienti s HFrEF a FS, kteří byli referováni ke zvážení zařazení do transplantačního programu či programu srdečních podpor, ve funkční třídě NYHA II a více, ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 35 % a sníženou funkční kapacitou dle 6minutového testu chůze. V okamžiku zařazení měli být pacienti ve stabilizovaném klinickém stavu. Všichni pacienti měli mít implantovaný přístroj s možností dlouhodobé EKG monitorace. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k provedení katetrizační ablace FS za podpory plné farmakologické léčby srdečního selhání FS nebo k samotné farmakoterapie HFrEF.

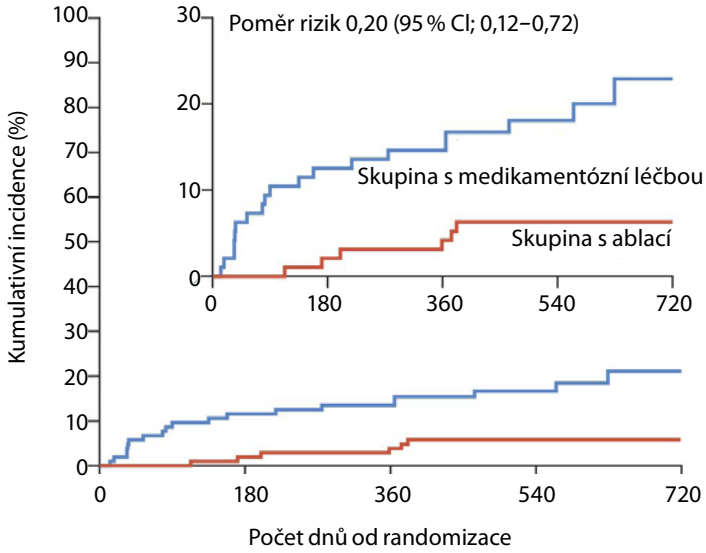
Primární endpoint byl kombinovaný: celková mortalita, implantace levokomorové podpory, provedení urgentní srdeční transplantace. Sekundární endpointy byly jednak jednotlivé události primárního kompozitního endpointu, a dále kardiovaskulární mortalita, změna EF LK a arytmická zátěž.

## Výsledky

Za dva roky bylo zařazeno do ablační a konzervativní větve po 97 nemocných. Základní charakteristiky obou skupin jsou v tabulce 1. Katetrizační ablace FS byla nakonec provedena u 81 nemocných z 97 v ablační skupině a u 16 pacientů z 97 v konzervativní větvi. U 9 nemocných bylo provedeno více sezení katetrizační ablace. V souboru se vyskytly 4 komplikace ve spojení s katetrizační ablací – jednalo se o komplikace v místě cévního přístupu.

V průběhu sledování (medián 18 měsíců s mezikvartilovým rozpětím 15–23 měsíců) byl primární endpoint zaznamenán u osmi pacientů v ablační skupině a u 30 pacientů v konzervativní větvi (HR 0,24; 95% CI 0,11–0,52, p < 0,001). Podrobnosti ukazuje tabulka 2 a obrázek 1. V tabulce 2 jsou uvedeny i vybrané druhotné endpointy. Na obrázku 2 je pak zobrazena Kaplan-Meierova křivka pro celkovou

**Obr. 2.** *Kaplan-Meierova křivka výskytu celkové mortality*




**Počet ohrožených**

| Skupina | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| s medikamentózní léčbou | 97 | 85 | 83 | 45 | 13 |
| Skupina s ablací | 97 | 95 | 93 | 51 | 20 |

mortalitu. EF LK se zlepšila u nemocných po katetrizační ablaci v průběhu 12měsíčního sledování o průměrných 6,4 % (95 % CI 4,1–8,7 %) více než u konzervativně léčených pacientů. Celková zátěž FS se v jednom roce u ablované skupiny snížila oproti konzervativní o 22,7 % (95 % CI 13,0–32,5 %).

## Diskuze a kontroverze

Studie CASTLE-HTx ukázala výrazný benefit katetrizační ablace pro FS u nemocných s pokročilým HFrEF. Došlo k významnému ovlivnění primárního endpointu složeného z celkové mortality, implantace levostranné srdeční podpory a provedení urgentní srdeční transplantace. Význam ablace byl ukázán i v řadě druhotných ukazatelů včetně vzestupu EF LK a snížení arytmické zátěže FS po provedení katetrizační ablace FS. Studie dále ukázala bezpečnost provedení katetrizační ablace u takto rizikové populace. S ohledem na dosažené výsledky byla studie předčasně ukončena. Výsledky tak kopírují hypotézu, že FS negativním způsobem ovlivňuje průběh HFrEF a dosažení sinusového rytmu je prognosticky důležitým bodem. Katetrizační ablace, i přes své limity, je obecně účinnější v udržení SR. Výsledky této studie podporují data předchozího projektu CASTLE-AF. Dále navazují na předchozí nerandomizované analýzy, které ukázaly na příznivý efekt udržení sinusového rytmu na systolickou funkci levé komory, funkční kapacitu i hladiny markerů srdečního selhání. Ze všech dat vyplývá, že příznivý efekt katetrizační ablace oproti farmakologické antiarytmické léčbě vychází z vyšší šance na udržení stabilního sinusového rytmu. Tato studie však netestovala antiarytmickou farmakologickou terapii oproti katetrizační ablaci. Testovala ablační přístup oproti samotné optimální léčbě srdečního selhání.

Autoři studie sami uvádějí, že hlavní limitací je absence více center, nestejnoměrný follow-up díky předčasnému ukončení této studie a dále open-label design.

Mimo uvedené limitace existuje ještě řada dalších kontroverzí. Některé z nich je nutné zmínit. Do studie byli zařazeni klinicky stabilní pacienti. Z běžné praxe víme, že nejvíce nás pálí situace pacientů s rychlou progresí HFrEF, u kterých FS vede k alteraci hemodynamického stavu. Tito pacienti do studie zařazeni nebyli a o efektu katetrizační ablace FS u této skupiny nemůžeme na základě studie CASTLE-HTx říci nic. Řada pacientů byla ze studie vyřazena. Jednalo se zejména o situace, kdy prognóza nemocného byla odhadována na dobu kratší jednoho roku, dále pokud velikost levé síně byla > 60 mm, nebo pokud byl pacient zařazen do akutní čekací listiny před srdeční transplantací. Největší kontroverzi však vyvolává profil zařazených nemocných, kteří v řadě případů nesplňují obecně akceptovaná kritéria pro terminální srdeční selhání, a to v řadě zásadních bodů – od EF LK, přes výsledky testu 6minutové chůze, až po dušnost ve funkční třídě NYHA II. Uvedené body snižují jinak nadějný výsledek zajímavé a užitečné studie. Dle názoru autora je studie CASTLE-HTx pouze cenným potvrzením předchozích výsledků.

## Závěr

Katetrizační ablace FS u nemocných s pokročilým HFrEF je léčbou s potenciálem zpomalit progresi srdečního selhání, ovlivnit celkovou mortalitu a nutnost zavedení levostranné oběhové podpory či akutní srdeční transplantace. Na data této studie je však nutné se dívat zdravě kritickým pohledem.

## LITERATURA

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2021;42(35):3427-520.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.
4. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2024;26(4).
5. Marrouche NF, Kheirkhahan M, Brachmann J. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;379(5):492.
6. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2023;389(15):1380-9.