

Co přinesla studie EAST-AFNET 4 a její sub-analýzy?

Petr Peichl, Josef Kautzner

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Studie EAST-AFNET 4 přinesla zásadní obrat v paradigmatu léčby fibrilace síní (FiS). Její výsledky potvrdily závěry předchozích observačních studií a ukázaly, že časná kontrola srdečního rytmu u pacientů s recentně diagnostikovanou FiS ovlivňuje příznivě prognózu ve srovnání s běžnou léčbou (zaměřenou převážně na kontrolu frekvence). Další sub-analýzy studie ukázaly, že základním předpokladem k dosažení příznivého efektu je přítomnost sinusového rytmu. U pacientů s recentně diagnostikovanou FiS by tedy léčba měla směřovat k jeho obnově a udržení. To platí pro pacienty s paroxysmální i perzistující FiS bez ohledu na přítomnost symptomů FiS či srdečního selhání. Lze očekávat, že příští doporučení Evropské kardiologické společnosti přestanou být zaměřeny převážně na léčbu symptomatické FiS a budou podporovat časnou obnovu a udržení sinusového rytmu u většiny nemocných s touto arytmií.

Klíčová slova: fibrilace síní, cévní mozková příhoda, antiarytmika, katetrizační ablace, srdeční selhání.

What has the EAST-AFNET 4 trial and its sub-analyses found?

The EAST-AFNET 4 trial has brought a major paradigm shift in the treatment of atrial fibrillation (AF). The results of the trial have confirmed the findings of previous observational studies that have demonstrated that in patients with recently diagnosed AF, early rhythm control improves prognosis compared to usual care (mostly aimed at rate control). The sub-analyses have shown that the observed benefit is dependent on the presence of sinus rhythm. Thus, in patients with recently diagnosed AF, the treatment should aim at restoration and maintenance of sinus rhythm. This applies to patients with both paroxysmal and persistent AF regardless of the presence of AF symptoms or heart failure. It is conceivable that the next guidelines from the European Society of Cardiology will no longer be focused on the treatment of symptomatic AF, but rather support rhythm control strategy for most patients with this arrhythmia.

Key words: atrial fibrillation, stroke, antiarrhythmic drugs, catheter ablation, heart failure.

Úvod

Fibrilace síní (FiS) je nejčastější setrvalá tachyarytmie. Podle dat z ÚZIS přesahuje její prevalence v České republice již 4,3 % (1). Její výskyt je častější u nemocných vyššího věku a u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Vedle symptomů, které zhoršují kvalitu života, jsou pacienti s FiS ohroženi rizikem tromboembolických komplikací a srdečního selhání. FiS zvyšuje i riziko předčasného úmrtí, oběhové zástavy i vaskulární demence (2).

Souhrn postupů v léčbě FiS, které mají za cíl obnovení sinusového rytmu a jeho udržení

ní nazýváme **strategií kontroly srdečního rytmu**. Dlouho platilo, že z hlediska prognózy nepřináší tato strategie výhodu v porovnání se **strategií kontroly srdeční frekvence**. Jinými slovy, nebyly důkazy, že u většiny pacientů s FiS má cenu intervenovat a snažit se obnovit sinusový rytmus. Tento názor vyplynul z výsledků dřívějších studií, které porovnávaly obě strategie léčby (3). Později přinesla podobná data studie AF-CHF (4) u nemocných se srdečním selháním. Proto poslední verze doporučení Evropské kardiologické společnosti stále doporučuje strategii

kontroly rytmu hlavně u symptomatických pacientů (2).

Studie EAST-AFNET 4

V roce 2020 byla publikována studie EAST-AFNET 4 (5), která přinesla zásadní změnu paradigmatu léčby FiS. Jednalo se o velkou randomizovanou studii, která zahrnovala 2 789 pacientů s recentně diagnostikovanou FiS (diagnóza byla stanovena < 1 rok před zařazením, s mediánem 36 dní). Pacienti byli randomizováni buď k časné **kontrole rytmu** nebo k **běžné péči**. Časná kontrola rytmu

byla založena především na antiarytmické (AA) léčbě, provádění elektrické kardioverze a v menší míře na provedení katetrizační ablace. Terapie ve větvi s běžnou léčbou zahrnovala kontrolu srdeční frekvence, pouze v případě výrazných symptomů bylo doporučeno přistoupit ke kontrole srdečního rytmu. Výsledky 5letého sledování studie ukázaly, že časně zahájená kontrola srdečního rytmu u recentně diagnostikované FiS byla spojena s nižším rizikem primárního kompozitního cíle studie, který zahrnoval úmrtí z kardiovaskulární příčiny, cévní mozkovou příhodu, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo akutní koronární syndrom. Výskyt primárního cíle byl 3,9 vs. 5,0 na 100 paciento-roků ve prospěch časně strategie kontroly srdečního rytmu (absolutní rozdíl 1,1 na 100 paciento-roků; HR 0,79, [0,66–0,94]; $P = 0,005$).

V minulém roce na tuto primární publikaci navázala série dalších, které vyšly v renomovaných odborných časopisech a které představily výsledky předem definovaných subanalýz studie. Cílem tohoto přehledu je shrnout poznatky těchto subanalýz.

Rozbor strategie kontroly srdečního rytmu

Analýza Metznera et al. (6) se týkala detailního rozboru způsobů léčby používaných v obou větvích studie. Antikoagulační léčbu užívalo více jak 90 % pacientů a nebyl v ní žádný rozdíl mezi oběma léčebnými rameny. To je velmi důležité, protože z tohoto důvodu byla velmi často kritizována studie AFFIRM (7), v které bylo po obnově sinusového rytmu doporučováno vysazení antikoagulační léčby. To není z dnešního pohledu správný postup a mohl nepříznivě ovlivnit výsledky této studie.

Použití léčby AA se ve studii EAST-AFNET 4 výrazně lišilo mezi oběma léčebnými větvemi. V rameni s časnou strategií kontroly srdečního rytmu byla AA terapie použita u 84 % nemocných, naopak ve větvi s běžnou léčbou pouze ve 14 %. Ablace FiS byla provedena u 14 % nemocných ve větvi s časnou kontrolou srdečního rytmu a 12 % v rameni s běžnou léčbou. Ačkoliv se vlastní způsob strategie kontroly rytmu lišil mezi centry (např. typ používaných AA, katetrizační ablace atd.), volba terapie odpovídala v naprosté většině případů

současným doporučeným postupům. Mimo studované intervence, ke které byli nemocní randomizováni, nebyl nalezen žádný jiný faktor, který by vysvětlil příznivý efekt na prognózu. Z hlediska nákladů je důležité, že prospěch z časně kontroly rytmu byl dosažen s pouze mírným nárůstem počtu návštěv (běžná léčba – 0,39 návštěv/pacienta/rok; časná kontrola rytmu – 0,45 návštěv/pacienta/rok, $P < 0,001$). Rozdíl mezi rameny byl způsoben především nevyžádanými kontrolami při zachytu recidivy FiS při EKG monitoraci.

Vliv symptomů na efekt léčby FiS

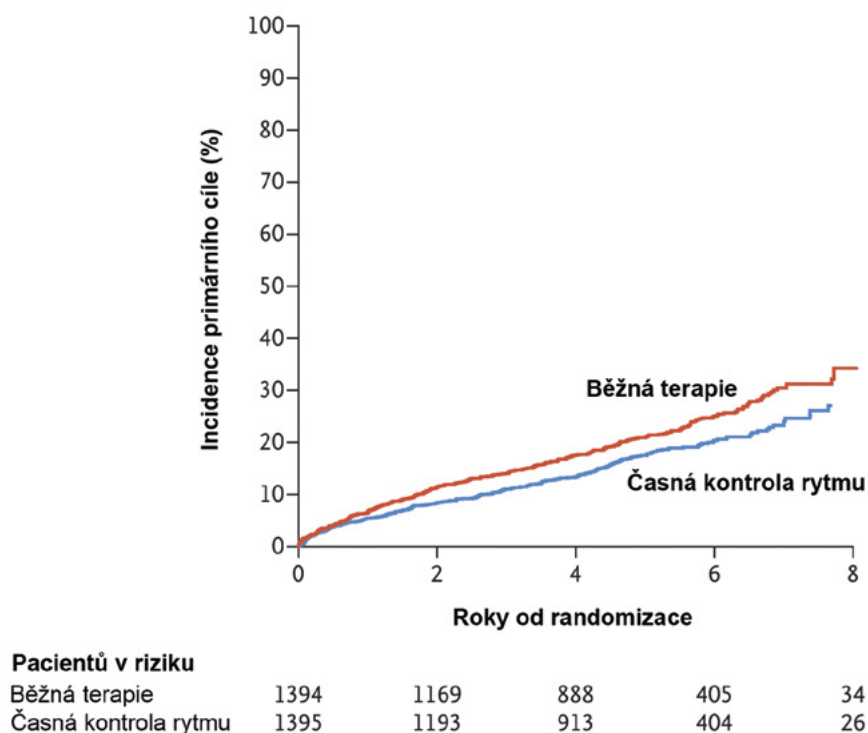
Přítomnost symptomů byla až dosud hlavní indikací k volbě strategie kontroly srdečního rytmu (2). U asymptomatických nemocných byla doporučována pouze kontrola srdeční frekvence. Pacienti zařazení ve studii EAST-AFNET 4 byli ve 30 % asymptomatictí. To odpovídá proporcím, které jsou uváděny ve velkých studiích jako byla AFFIRM (7) a registrech – např. GARFIELD AF a ORBIT-AF (8). Rozdíly mezi symptomatickými a asymptomatickými pacienty se zabývala subanalýza, kterou publikovali Willems et al. (9). Jak se z klinického pohledu asymptomatictí a symptomatictí nemocní liší? Skóre CHADS₂Vasc bylo v obou skupinách okolo 3. Asymptomatictí

pacienti byli většinou starší muži s neparoxysmální formou arytmie nebo bez srdečního selhání. U poloviny asymptomatických pacientů byla FiS klasifikována jako „nově diagnostikovaná“, a proto není překvapením, že tato skupina měla před randomizací vyšší frekvenci cévní mozkové příhody a méně pokusů o obnovení sinusového rytmu pomocí kardioverze. Asymptomatictí i symptomatictí pacienti byli ve studii léčeni obdobně, například katetrizační ablaci podstoupilo 19 % asymptomatických pacientů a 19,3 % symptomatických nemocných. Z hlediska primárního cíle studie nebyl rozdíl, zda pacient měl či neměl symptomy. Přínos z časně kontroly rytmu byl shodný v obou skupinách (P pro interakci 0,848), a proto by časná kontrola rytmu měla být nemocným nabídnuta bez ohledu na přítomnost symptomů.

Vliv formy FiS na strategii léčby a prognózu

Podle časového průběhu se rozlišuje arbitrárně několik forem FiS. Paroxysmální forma je charakterizována záchvaty, které končí do 1 týdne (spontánně nebo intervencí). Perzistující forma trvá více jak 1 týden, ale méně než jeden rok. Dále bývá rozlišována ještě dlouhodobě perzistující forma, kdy arytmie trvá více jak rok. Přesná forma FiS není často

Obr. 1. Celkové výsledky studie EAST-AFNET4. Upraveno z Kirchof et al. (5)



v době stanovení diagnózy známa a navíc se může během času měnit. Proto se v těchto případech doporučuje použít termín „nově diagnostikovaná FiS“. Vedle formy časového průběhu arytmie je důležité i zhodnocení celkové zátěže FiS (tzv. burden). Pokud se u pacientů, kteří mají implantabilní EKG monitor, porovnávají symptomy se skutečným výskytem arytmie, je obvykle celková zátěž FiS výrazně podhodnocena. Ačkoliv může být přesná klasifikace FiS u individuálního pacienta někdy obtížná, má forma časového průběhu FiS klinický význam. U paroxysmální formy je obecně snadnější udržení sinusového rytmu než u formy perzistující, a také úspěšnost katetrizační ablace je vyšší.

Vlivem formy časového průběhu FiS se zabývala subanalýza, kterou publikovali Goette et al. (10). Forma FiS byla u pacientů ve studii EAST-AFNET 4 určena při randomizaci a většina pacientů (38 %) byla klasifikována jako „nově diagnostikovaná“, následovaná paroxysmální v 36 % a perzistující v 27 %. Studie nehodnotila celkovou zátěž (burden) FiS. Klinické charakteristiky a antikoagulační léčba se zásadně mezi typy FiS nelišily. Lišila se však doba od stanovení diagnózy FiS a zařazení do studie – ve skupině s nově diagnostikovanou FiS to bylo průměrně 7 dní a u pacientů s paroxysmální a perzistující FiS to bylo 60 a 77 dní.

Důležitým zjištěním bylo, že snížení primárního cíle studie bylo kontrolou srdečního rytmu dosaženo u všech pacientů s FiS, a to bez ohledu na její formu. Nicméně u pacientů s nově diagnostikovanou FiS bylo pozorováno při časné kontrole rytmu prodloužení hospitalizace a vyšší riziko vzniku akutního koronárního syndromu. Navíc zlepšení kvality života bylo ve skupině s nově diagnostikovanou FiS menší než u pacientů klasifikovaných jako paroxysmální či perzistující FiS. Tato zjištění lze interpretovat tak, že pacienti s nově diagnostikovanou FiS mají obecně nejvyšší riziko komplikací. V registru EORP-AF byla nově diagnostikovaná FiS asociovaná s podobným rizikem mortality jako u nemocných s permanentní formou FiS (11). Obecně je riziko komplikací nejvyšší v prvním měsíci od stanovení diagnózy FiS a poté klesá (12). V tomto období by se měla léčba zaměřit spíše na základní kardiovaskulární onemocnění a přidružené

choroby, než na strategii léčby FiS. To platí minimálně do doby, než bude možno stanovit diagnózu buď paroxysmální nebo perzistující FiS. Následně je však důležité se i u pacientů s perzistující FiS pokusit o obnovu a udržení sinusového rytmu.

Klíčové komponenty příznivého efektu časné kontroly rytmu

Sub-analýza Eckharta et al. (13) si položila otázku, která z komponent strategie časné kontroly rytmu vedla k příznivému ovlivnění prognózy pacientů. Autoři pro tento účel vytvořili predikční model a z něj vyplynulo, že hlavním faktorem odpovídajícím za 81 % příznivého efektu léčby byla přítomnost sinusového rytmu ve 12. měsíci studie. U pacientů, u kterých ve 12. měsíci nebyl přítomen sinusový rytmus, neovlivnila časná strategie kontroly rytmu primární cíl studie (HR 0,94, 95% CI 0,65–1,67). Ostatní faktory jako hodnota systolického krevního tlaku či přítomnost recidiv FiS vysvětlovaly pouze malou část efektu léčby. V analýze nebyl zjištěn vliv katetrizační ablace na prognózu nemocných, nicméně intervenční léčbou byl ve studii léčen pouze menší počet pacientů (24 %). Tuto analýzu lze interpretovat tak, že příznivý efekt časné kontroly srdečního rytmu je podmíněn obnovením sinusového rytmu a cílem léčby FiS by tedy mělo být časné a trvalé obnovení sinusového rytmu.

Vliv srdečního selhání a ejekční frakce levé komory

Subanalýza, kterou publikovali Rillig et al. (14) zahrnovala 798 pacientů, u kterých byly přítomny symptomy srdečního selhání (NYHA II nebo III) nebo snížená ejekční frakce levé komory (LK) < 50 %. Většina pacientů (55 %) zahrnutých do analýzy měla srdeční selhání se zachovalou funkcí LK s ejekční frakcí > 50 %, u 26 % byla ejekční frakce v rozmezí 40–49 % a 17 % nemocných mělo ejekční frakci LK < 40 %. Příznivý efekt časné kontroly rytmu na primární cíl studie byl pozorován ve všech podskupinách a přítomnost srdečního selhání jej neovlivnila (HR 0,74[0,56–0,97]; P = 0,03). Primární bezpečnostní cíl studie (úmrtí, mozková příhoda nebo závažná komplikace způsobená strategií kontroly rytmu) byl naplněn méně často při strategii časné kontroly

srdečního rytmu v porovnání s běžnou léčbou (HR 0,85 [0,62–1,17]; P = 0,33). Z těchto výsledků vyplývá, že AA léčba, pokud je vedena podle současných doporučených postupů, je i u pacientů se srdečním selháním bezpečná. Systolická funkce LK, symptomy a kvalita života se zlepšily v obou větvích studie – při strategii časné kontroly rytmu i při běžné léčbě. To lze vysvětlit tím, že v případě arytmií navozené kardiomyopatie byla i u nemocných randomizovaných k běžné léčbě umožněna strategie kontroly rytmu.

Vliv přidružených onemocnění

Další z prespecifikovaných analýz (15) se zabývala vlivem komorbidit. Autoři srovnali pacienty s vysokým CHA₂DS₂VASc skóre (≥ 4) a pacienty s nízkým výskytem přidružených onemocnění (tj. s nižším CHA₂DS₂VASc skóre). Primární cíl studie byl dosažen méně často především ve skupině s komorbiditami (HR 0,64 [0,51–0,81]; P < 0,001). Naopak u nemocných s nízkým CHA₂DS₂VASc skóre nebyl profit žádný (HR 0,93 [0,73–1,19]; P = 0,56). U nemocných s vysokým CHA₂DS₂VASc skóre se výskyt primárního bezpečnostního cíle studie (úmrtí, mozková příhoda nebo závažná příhoda způsobená strategií kontroly srdečního rytmu) nelišil mezi oběma strategiemi léčby. Na druhé straně u pacientů bez komorbidit (tj. s nízkým CHA₂DS₂VASc skóre) byl výskyt komplikací vyšší ve skupině se strategií časné kontroly rytmu. V této skupině bylo zjištěno vyšší riziko bradykardie, hospitalizací pro FiS a lékové toxicity, nebyl však rozdíl v život ohrožujících komplikacích. Absence přínosu léčby a vyšší riziko spojené s časnou kontrolou rytmu u pacientů s nízkým CHA₂DS₂VASc skóre se zdá být překvapující a bude třeba ho ověřit v dalších studiích. Nicméně, velkou roli mohl hrát fakt, že většina pacientů léčených strategií kontroly rytmu dostávala AA. Můžeme spekulovat, jaký by byl výsledek, pokud by byli léčeni katetrizační ablací. Zatím tato data naznačují, že i u nízkorizikových nemocných je třeba pečlivě sledovat nežádoucí účinky AA léčby a ve vybraných případech tyto léky vysazovat (např. po úspěšné katetrizační ablací FiS).

Závěry

Studie EAST-AFNET 4 přinesla zásadní obrat v paradigmatu léčby FiS. Její výsledky

potvrdily závěry předchozích observačních studií a ukázaly, že časná kontrola srdečního rytmu u pacientů s recentně diagnostikovanou FiS ovlivňuje příznivě prognózu ve srovnání s běžnou léčbou (zaměřenou převážně na kontrolu frekvence). Do strategie kontroly rytmu patří kardioverze, podávání AA, ale také katetrizační ablace. Vzhledem k tomu, že katetrizační ablace je prokazatelně nejúčinnější strategií kontroly rytmu, je možno spekulovat o tom, že výsledky studie by byly ještě pozitivnější, kdyby byla tato metoda použita

častěji. Tomu by nasvědčovaly výsledky relativně malé randomizované studie s názvem CASTLE AF (16), která ukázala jednoznačně nižší výskyt úmrtí nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání u nemocných s FiS léčených katetrizační ablací. Další subanalýzy studie EAST-AFNET 4 ukázaly, že základním předpokladem k dosažení příznivého efektu je přítomnost sinusového rytmu. U pacientů s recentně diagnostikovanou FiS by tedy léčba měla směřovat k jeho obnově a udržení. To platí pro pacienty s paroxysmální i perzistující

FiS bez ohledu na přítomnost symptomů FiS či srdečního selhání. Lze očekávat, že příští doporučení Evropské kardiologické společnosti přestanou být zaměřena převážně na léčbu symptomatické FiS a budou podporovat časnou obnovu a udržení sinusového rytmu u většiny nemocných s touto arytmií.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného grantu Ministerstva zdravotnictví ČR: Koncepční rozvoj výzkumných organizací – IKEM, IN 00023001)

LITERATURA

1. Táborský M, Dušek L, Kautzner J, et al. SETAP: epidemiology and prevention of stroke and transient ischaemic attack in Czech patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021 Apr 6;23(4):539-547. doi: 10.1093/eurpace/euab261. PMID: 33305813.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 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 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.
3. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc, DiS*. 2012 Apr;105(4):226-38. doi: 10.1016/j.acvd.2011. 11. 005. Epub 2012 Jan 21. PMID: 22633297.
4. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667-77. doi: 10.1056/NEJMoa0708789. PMID: 18565859.
5. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422. Epub 2020 Aug 29. PMID:

- 32865375.
6. Metzner A, Suling A, Brandes A, et al. Anticoagulation, therapy of concomitant conditions, and early rhythm control therapy: a detailed analysis of treatment patterns in the EAST – AFNET 4 trial. *Europace*. 2022 Apr 5;24(4):552-564. doi: 10.1093/eurpace/euab200. Erratum in: *Europace*. 2021 Dec 13; PMID: 34473249; PMCID: PMC8982435.
7. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328. PMID: 12466506.
8. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al; GARFIELD-AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017 Dec;194:132-140. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.011. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29223431.
9. Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022 Mar 21;43(12):1219-1230. doi: 10.1093/eurheartj/ehab593. PMID: 34447995; PMCID: PMC8934687.
10. Goette A, Borof K, Breithardt G, et al; EAST-AFNET 4 Investigators. Presenting Pattern of Atrial Fibrillation and Outcomes of Early Rhythm Control Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 26;80(4):283-295. doi: 10.1016/j.jacc.2022. 04. 058. PMID: 35863844.
11. Boriani G, Proietti M, Laroche C, et al; EORP-AF Pilot General Registry Investigators. Changes to oral anticoagulant

therapy and risk of death over a 3-year follow-up of a contemporary cohort of European patients with atrial fibrillation final report of the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) pilot general registry. *Int J Cardiol*. 2018 Nov 15;271:68-74. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.034. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30001945.

12. Bassand JP, Virdone S, Goldhaber SZ, et al. Early Risks of Death, Stroke/Systemic Embolism, and Major Bleeding in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019 Feb 5;139(6):787-798. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035012. PMID: 30586740.
13. Eckardt L, Sehner S, Suling A, et al. Attaining sinus rhythm mediates improved outcome with early rhythm control therapy of atrial fibrillation: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):4127-4144. doi: 10.1093/eurheartj/ehac471. PMID: 36036648; PMCID: PMC9584752.
14. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*. 2021 Sep 14;144(11):845-858. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34328366; PMCID: PMC8456351.
15. Rillig A, Borof K, Breithardt G, et al. Early Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation and High Comorbidity Burden. *Circulation*. 2022 Sep 13;146(11):836-847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060274. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35968706.
16. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa1707855. PMID: 29385358.