



Behandeling voorkamerfibrillatie: vroeg starten en behoud sinusritme is de weg voorwaarts

"Een nieuw antwoord op een oude vraag"

HART
CENTRUM

Yves De Greef, Michael Wolf, Bruno Schwagten
Dienst Cardiologie-Elektrofysiologie

ZIEKENHUIS aan
de STROOM

Altijd was het idee dat herstel/behouden van sinusritme (“Rhythm Control”) de aangewezen strategie is. Voordelen lijken intuïtief heel logisch

- *Sinusritme is het natuurlijke ritme*
- *Minder symptomen zo sinusritme*
- *Verbetering inspanningsvermogen*
- *Lager risico op CVA (aangenomen protectief effect tegen CVA)*
- *Betere levenskwaliteit*
- *Betere overleving*
-

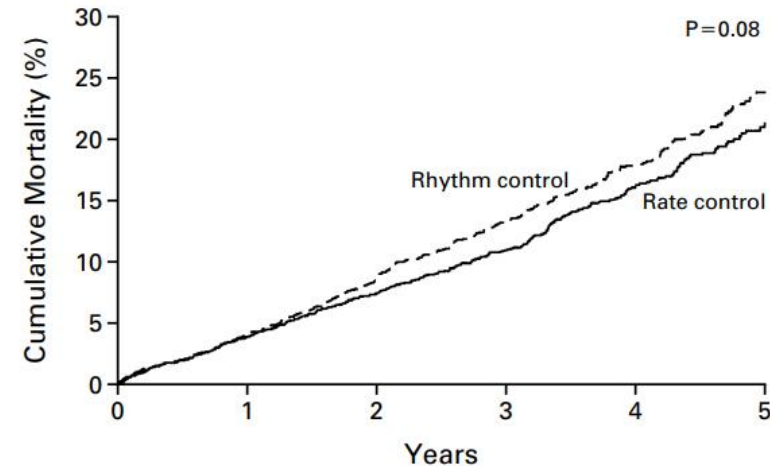
Klinisch aanvoelen is echter nog geen bewijs

Anno 2002: de AFFIRM studie

Zou aanvaarden AF met enkel vertraging ventriculaire respons ("Rate Control") een valabel alternatief kunnen zijn?

De eerste 'clash' van 2 strategieën: "Rhythm" versus "Rate" control

- 4060 patiënten
- Leeftijd $69,7 \pm 9,0$ jaar +RF voor stroke
- AHT 70%, 38% CAD, Gedaalde LV functie 26%.
- Arsenaal Herstel/behoud SR
 - 1/Cardioversie
 - 2/Anti-aritmica "at physician discretion"
Vnl. cordarone(62%) en sotalol (41%),
Minder propafenone (14,5%), Flecainide (8,3%)
 - 3/ Antico evt. stop zo 4weken (liever 12 weken) SR
"at physician discretion"
- Arsenaal Aanvaarden/vertragen AF
 - 1/ AV nodale blokkerende medicatie (B blokkers, Ca AG, digitalis)
 - 2/ AV junctie ablatie en PM
 - 3/ blijvende anticoagulatie



NO. OF DEATHS	number (percent)					
	0	1	2	3	4	5
Rhythm control	0	80 (4)	175 (9)	257 (13)	314 (18)	352 (24)
Rate control	0	78 (4)	148 (7)	210 (11)	275 (16)	306 (21)

Figure 1. Cumulative Mortality from Any Cause in the Rhythm-Control Group and the Rate-Control Group.

Time zero is the day of randomization. Data have been truncated at five years.

**Geen duidelijk voordeel van
"rhythm" controle strategie**

1-0 voor aanvaarden/vertragen AF"

Oeps ... geen van de verwachte voordelen van herstel/behoud SR bevestigd door de studie, wat nu?

Jaren (Decennia) lang majeure impact op de guidelines

- "Rate" control strategie werd (hoofdcomponent) "usual care" en eerste keuze therapie zo geen of mineure symptomen
- "Rhythm" control werd symptoomgerichte strategie, en dus frequent... vertraagd

En ... op ons gesprek met AF patient, tja want wanneer ben je symptomatisch (genoeg)?

Gelukkig staat de tijd niet stil....

Enkele voortschrijdende inzichten op een rijtje

- Al of niet anticoagulatie niet afhankelijk van sinusritme of AF doch op basis CHA2DS2-VASc score
- "It is as simple as ABC...." Belang van "C" eigenlijk "3Cs" onderkenning en behandeling cardiovasculaire risicofactoren (AHT, DM) en aanverwante ziekten (CAD, hartfalen, slaapapnee) + belang levensstijlelementen (voldoende lichaamsbeweging, alcohol, gewichtsreductie)
- Toxiciteit cordarone (nu second-line) en risico's bij gebruik sotalol (IIB) meer en meer onderkend
- Hoogste risico op complicaties eerste jaar na AF diagnose ("first detected AF"), 1jaar mortaliteit circa 5,3% hoger dan bij 'gekende' paroxysmale en persistente VKF
- Ritme-controle strategie meest efficiënt ingesteld vroeg na diagnose
- Nieuwe krachtig middel in "rhythm-control" arsenaal: ablatie

Let's pauze for a minute

Zelfs met huidige "guideline-gebaseerde" behandeling

Circa 5% van AF patienten doen *jaarlijks* een CVA, een acuut coronair syndroom, hartfalen, en/of cardiovasculaire dood

Er is nog ruimte voor beterschap...

Anno 2011-2016: EAST-AF Net 4 studie

Clash nummer 2 "Early Rhythm control" versus "Usual Care" ("Rate" controle, enkel "Rhythm control" zo blijvend symptomatisch)

Nieuwe poging met nieuwe inzichten in achterhoofd

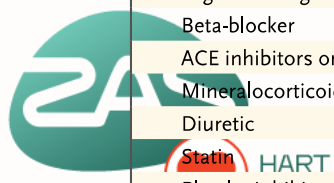
- Inzet is zeer hoog : kan een *vroege* initiatie "Rhythm-controle" strategie bovenop adequate anticoagulatie en adequate behandeling van CV risicofactoren-co-morbiditeiten het risico op CV complicaties van AF voorkomen?
- Nieuwe wapens in "Rhythm control" arsenaal: belang vroege start, veiligere anti-aritmica en ablatie
- Primair eindpunt samengesteld eindpunt dood door CV oorzaak, CVA, hospitalisatie door achteruitgaand hartfalen of acuut coronair syndroom.

Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation

- N=2785, 135centers; 11 europese landen)
- Investigator-initiated
- Leeftijd gemiddeld 70 jaar
- CHADS vasc score >2, mainly driven by age, sex and AHT
- “Early AF” (diagnose ≤1 jaar)
- VROEG is echt VROEG! Gemiddelde tijd sedert AF diagnose 36dagen
- Adequate background therapie.

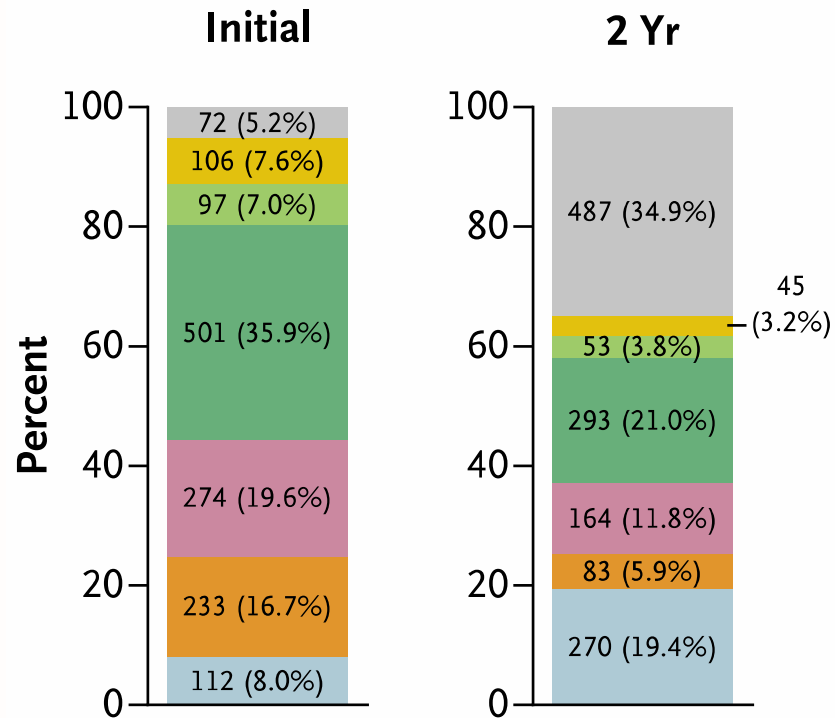
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Early Rhythm Control (N = 1395)	Usual Care (N = 1394)
Age — yr	70.2±8.4	70.4±8.2
Female sex — no. (%)	645 (46.2)	648 (46.5)
Body-mass index†	29.2±5.4	29.3±5.4
Type of atrial fibrillation — no./total no. (%)		
First episode	528/1391 (38.0)	520/1394 (37.3)
Paroxysmal	501/1391 (36.0)	493/1394 (35.4)
Persistent	362/1391 (26.0)	381/1394 (27.3)
Sinus rhythm at baseline — no./total no. (%)	762/1389 (54.9)	743/1393 (53.3)
Median days since atrial fibrillation diagnosis (IQR)‡	36.0 (6.0–114.0)	36.0 (6.0–112.0)
Absence of atrial fibrillation symptoms — no./total no. (%)§	395/1305 (30.3)	406/1328 (30.6)
Previous cardioversion — no./total no. (%)	546/1364 (40.0)	543/1389 (39.1)
Concomitant cardiovascular conditions		
Previous stroke or transient ischemic attack — no. (%)	175 (12.5)	153 (11.0)
At least mild cognitive impairment — no./total no. (%)¶	582/1326 (43.9)	584/1341 (43.5)
Arterial hypertension — no. (%)	1230 (88.2)	1220 (87.5)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.5±19.4	137.5±19.3
Diastolic	80.9±12.1	81.3±12.0
Stable heart failure — no. (%)**	396 (28.4)	402 (28.8)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score††	3.4±1.3	3.3±1.3
Valvular heart disease — no./total no. (%)	609/1389 (43.8)	642/1391 (46.2)
Chronic kidney disease of MDRD stage 3 or 4 — no. (%)‡‡	172 (12.3)	179 (12.8)
Medication at discharge — no./total no. (%)§§		
Oral anticoagulation with NOAC or VKA	1267/1389 (91.2)	1250/1393 (89.7)
Digoxin or digitoxin	46/1389 (3.3)	85/1393 (6.1)
Beta-blocker	1058/1389 (76.2)	1191/1393 (85.5)
ACE inhibitors or angiotensin II receptor blocker	953/1389 (68.6)	979/1393 (70.3)
Mineralocorticoid-receptor antagonist	90/1389 (6.5)	92/1393 (6.6)
Diuretic	559/1389 (40.2)	561/1393 (40.3)
Statin	628/1389 (45.2)	568/1393 (40.8)
Platelet inhibitor	229/1389 (16.5)	226/1393 (16.2)



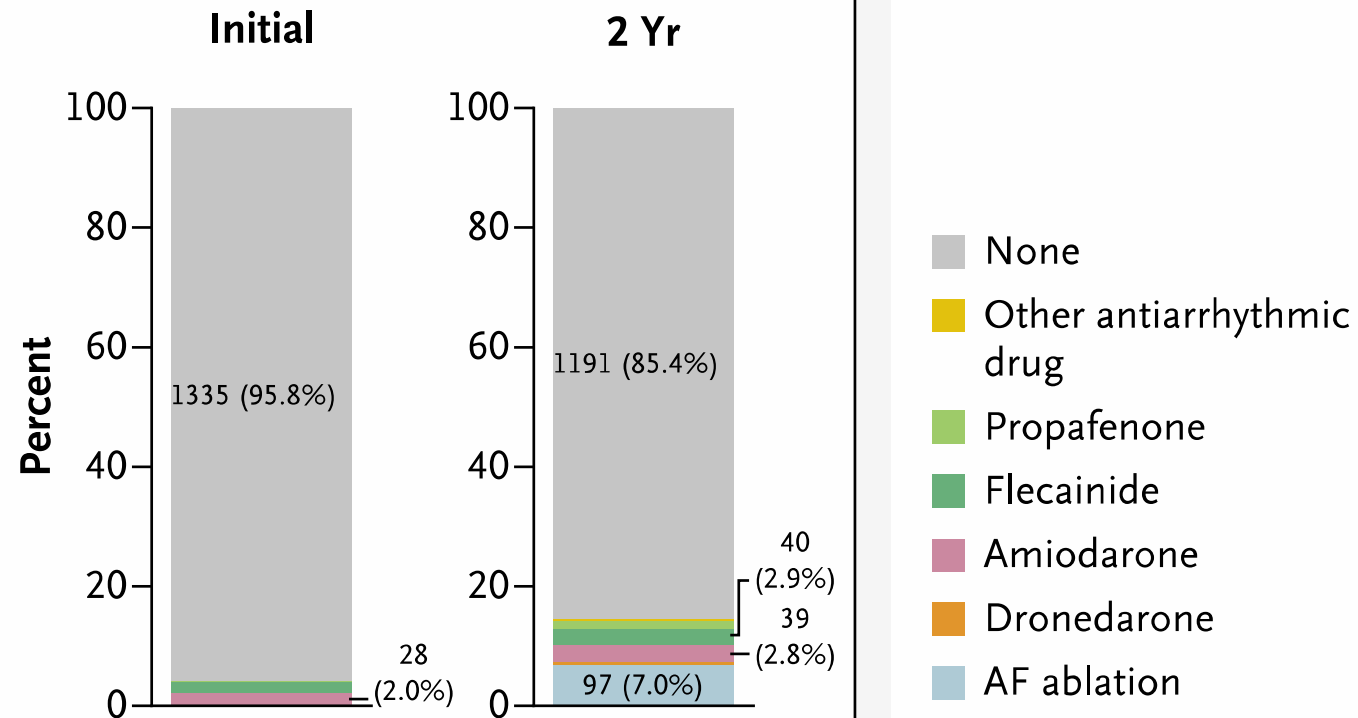
"Rhythm-control" strategie anno 2011-2016

"Early Rhythm Control"



- Meerderheid bij initiatie behandeld met AAD
- Na 2j 65% blijvende actieve ritme-controle therapie
- Meest gebruikt flecainide
- Keuze ablatie 8% na randomisatie, 19,4% op 2jaar.

"Usual Care"



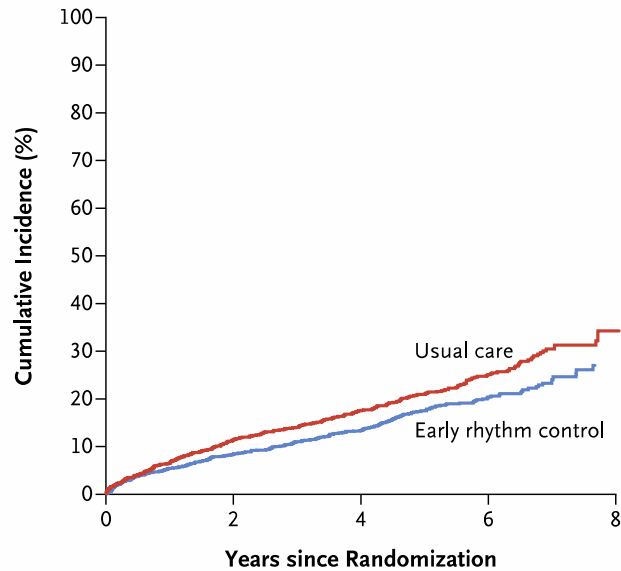
- Initieel 95,8% geen nood aan anti-aritmische medicatie
- Na 2jaar 85,4% nog steeds geen ritme-controle behandeling.

21% daling in optreden primaire eindpunt!!

Early Rhythm control voorkomt ieder 5^{de} event

Voortijdig einde, gemiddeld FU 5 jaar

Sinusritme behoud is de drijvende kracht
Daling iedere component primair eindpunt



No. at Risk					
Usual care	1394	1169	888	405	34
Early rhythm control	1395	1193	913	404	26

Figure 2. Aalen-Johansen Cumulative-Incidence Curves for the First Primary Outcome.

The first primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, stroke, or hospitalization with worsening of heart failure or acute coronary syndrome.

Table 2. Efficacy Outcomes.*

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)‡
Second primary outcome — nights spent in hospital/yr	5.8±21.9	5.1±15.5	1.08 (0.92 to 1.28)§
Sinus rhythm — no. of patients with feature/total no. (%)	921/1122 (82.1)	687/1135 (60.5)	3.13 (2.55 to 3.84)††
Asymptomatic — no. of patients with feature/total no. (%)‡‡	861/1159 (74.3)	850/1171 (72.6)	1.14 (0.93 to 1.40)††

“Early Rhythm-control” (2011-2016) in EAST-AF behoudt beter SR dan Rhythm control in AFFIRM (1995-2002)

Table 3. The AFFIRM trial vs. the EAST-AFNET 4 trial.

	AFFIRM [15]	EAST-AFNET 4 [43]
Era when patients were recruited	1995–2002	2011–2016
Mean age of patients [years]	69.7 ± 9.0	70.2 ± 8.4
Absence of symptoms (%)	6	30
Mean Time since AF diagnosis [days]	42	36
Mean Left atrial size (cm)	4.3 ± 0.8	4.4 ± 0.9
Composite primary end point	All-cause death	Death from cardiovascular causes, stroke, or hospitalization with worsening of heart failure or acute coronary syndrome
OAC discontinuation rates [%]	15	3.2
SR maintenance rates in rhythm arm [%]	62.6	82.1
Ablation utilization [%]	0.7	19.4
Structured follow up [years]	3.5	5.1

AF – atrial fibrillation; OAC – oral anticoagulant; SR – sinus rhythm

Even op bezoek bij de oogmeester...

Benefit van "Early" Rhythm control over Usual Care
Idem, meer of minder? Bij...

Asymptomatisch versus symptomatisch?

Eerste diagnose AF, paroxysmale of persistente AF?

Hartfalen versus geen hartfalen ?

Lage CHA2DS2-VASc score <4 versus CHA2DS2-VASc scores ≥ 4

“Rhythm versus Rate control” 1-1

Einde van de AFFIRM generatie, welkom de EAST generatie Paradigma shift in de AF behandeling

- Aanwezigheid AF in se ondanks adequate anticoagulatie triggers cardiovasculair overlijden en CVA
- Substantiële verandering in hoe we AF patiënt behandelen, vele patiënten in EAST waren asymptomatisch en velen hadden hun eerste AF episode.
- Dit wijzigt ons gesprek op raadpleging: herstellen en behouden van sinusritme is nu het doel vanaf moment diagnose en zo nodig met “agressieve” aanpak.

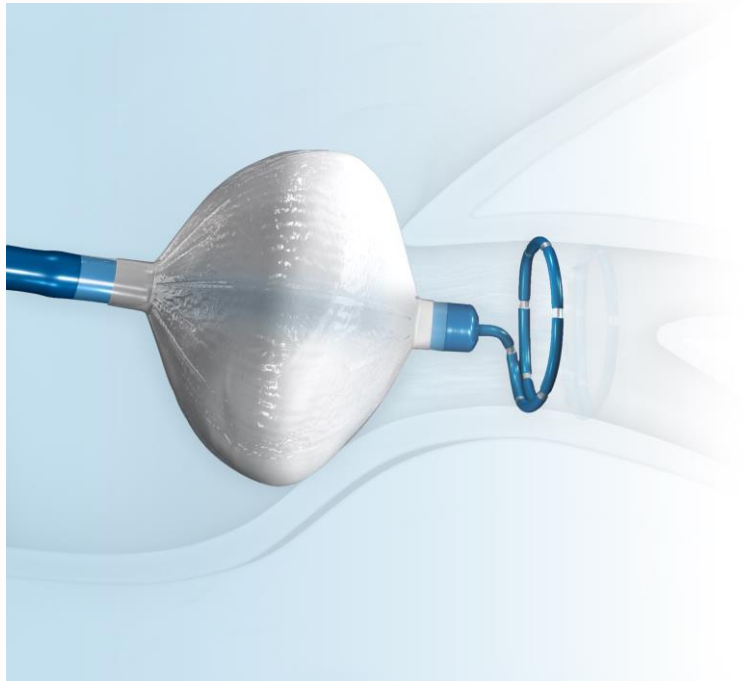
Anno 2016 tot nu... uw vermoeden is juist... wederom nieuwe inzichten

- AF staat opnieuw centraal (geen innocent bystander) als driver slechtere prognose en in progressie AF
- Ablatie kent enorme evolutie en neemt steeds prominentere plaats in "rhythm control therapie"
- Synergistische werking anti-aritmische medicatie en ablatie

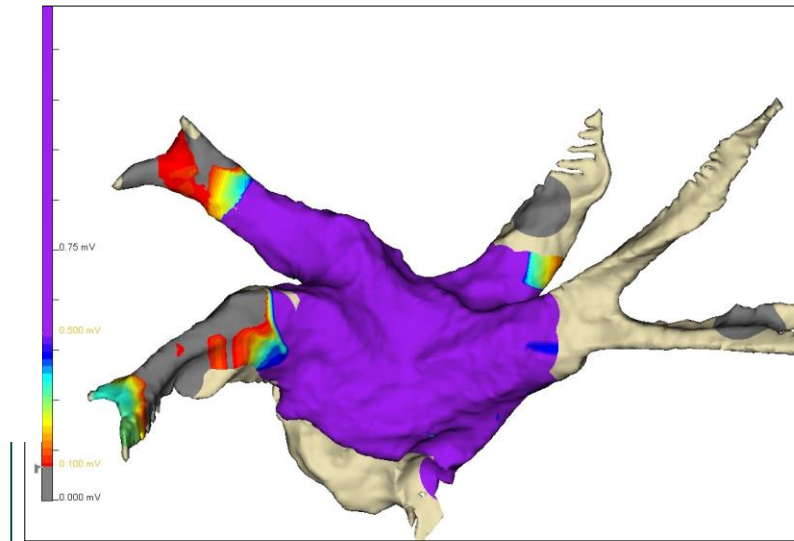
Ablatie is nu ons voornaamste instrument in "Rhythm-control" strategie PVI in ons hartcentrum

Mapping Pre ablatie

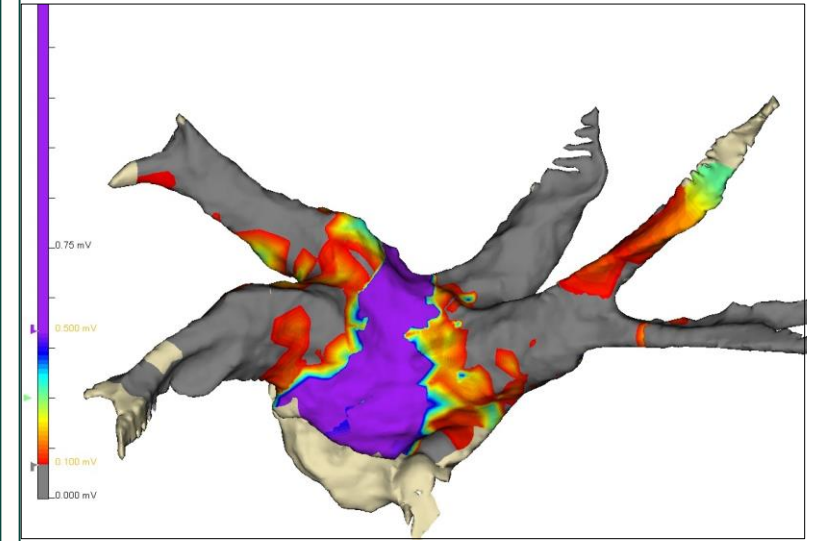
Mapping Post ablatie



Achieve/EnSite Map
(Pre CBA)



Achieve/EnSite Map
(Post CBA)



Nu moet het toch wel lukken... niet enkel strategie maar ook ablatie werkt het best zo vroeg ingezet

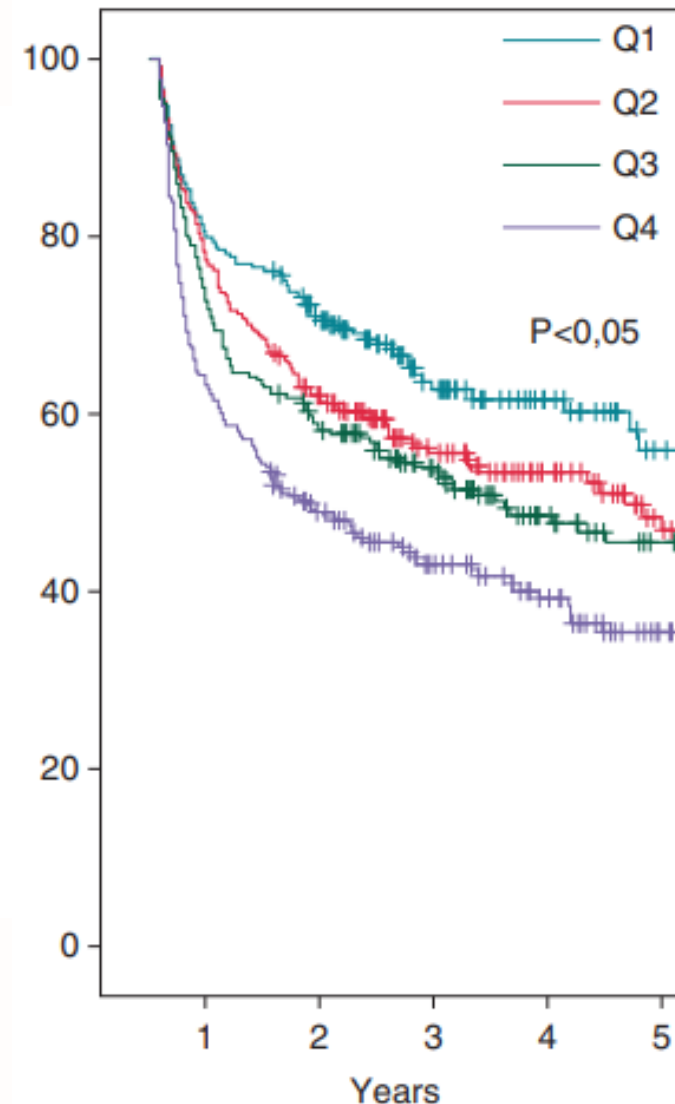
Motto blijft ook hier "vroeg vroeg vroeg"

Diagnosis-to-ablation time as a predictor of success: early choice for pulmonary vein isolation and long-term outcome in atrial fibrillation: results from the Middelheim-PVI Registry

Y. De Greef^{1,2*}, B. Schwagten¹, G. B. Chierchia², C. de Asmundis², D. Stockman¹, and I. Buyschaert³

¹Department of Cardiology, ZNA Middelheim Hospital, Antwerp, Belgium; ²Heart Rhythm Management Centre, University Hospital Brussels, Belgium; and ³Department of Cardiology, ASZ Hospital Aalst, Belgium

Received 23 September 2016; editorial decision 3 December 2016; accepted 6 December 2016; online publish-ahead-of-print 2 March 2017



Groot voordeel... diagnosis-to-ablation tijd is modificeerbare risicofactor

Dankzij jullieduidelijker trend naar vroegere timing van PVI

	Total N=2000	Cohort 2005-2014 N=1000	Cohort 2017-2019 N=1000	P
Age (years, mean±SD)	62±10	60±10	64.0±10.0	<0.001
Male (N, %)	1382 (69.1%)	717 (71.7%)	665 (66.5%)	0.012
Type of AF (N, %)				<0.001
Paroxysmal AF	1224/1999 (61.2%)	586/999 (58.6%)	638 (63.8%)	
Persistent AF	745/1999 (32.3%)	407/999 (40.7%)	338 (33.8%)	
Longstanding persistent AF	30/1999 (1.5%)	6/999 (0.6%)	24 (2.4%)	
Arterial hypertension (N, %)	909 (45.4%)	423 (42.3%)	486 (48.6%)	0.005
Diabetes Mellitus (N, %)	202 (10.1%)	89 (8.9%)	113 (11.3%)	0.075
No of prior AAD (mean ±SD)	1.8±0.9	2.1±0.8	1.4±0.8	<0.001
Prior Amiodarone (N, %)	472 (23.6%)	318 (31.8%)	154 (15.4%)	<0.001
BMI (kg/m ² , mean±SD)	27.6±4.6	27.5±4.4	27.6±4.8	0.559
CHA ₂ DS ₂ -VASC score (N, %)				<0.001
0	516/1994 (25.9%)	316/998 (31.7%)	200/996 (20.1%)	
1	528/1994 (26.5%)	297/998 (29.8%)	231/996 (23.2%)	
2	416/1994 (20.9%)	209/998 (20.9%)	207/996 (20.8%)	
≥3	534/1994 (26.8%)	176/998 (17.6%)	358/996 (35.9%)	
SHD (N, %)	478 (23.9%)	198 (19.80%)	280/996 (28.0%)	<0.001
LA size [n] (mm, mean±SD)	[1849] 42.3±6.8	[862] 42.6±6.9	[987] 42.2±6.6	0.199
Diagnosis-to-ablation time [n], months, median (Q1; Q3)	[1892] 24.0 (6.0; 60.0)	[946] 36.0 (12.0; 72.0)	[946] 12.0 (5.0; 48.0)	<0.001



Besluit

- Paradigma shift in AF behandelingsstrategie: keuze voor vroege initiatie "Rhythm Control" is de nieuwe "way to go". Maak deel uit van de EAST generatie, bij zien AF patiënt "Think anticoagulatie but also think rhythm control"
- AF niet onschuldig, maar centraal in prognose en AF progressie
- Korte (zo kort mogelijke) diagnose-tot-ablatie tijd is de sleutel in verlaging recidief kans na PVI.

