



# Minerva

Evidence-Based Medicine voor de eerste lijn

## Inhoud februari 2020 volume 19 nummer 1

### Duiding

- Vier maanden rifampicine versus negen maanden isoniazide voor de behandeling van latente tuberculose?  
Alain Van Meerhaeghe 2
- Kwaliteit van leven en symptomatische voorkamerfibrillatie: katheterablatie of medicamenteuze behandeling?  
Alexandra Nunes de Sousa 6

### Bondig

- Het nut van de toevoeging van alirocumab (anti-PCSK9) aan een optimale cholesterolverlagende behandeling na een acuut coronair syndroom  
Jean-Paul Sculier 10

# Vier maanden rifampicine versus negen maanden isoniazide voor de behandeling van latente tuberculose?

## Referentie

Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med* 2018;379:440-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1714283

## Duiding

Alain Van Meerhaeghe, Service de Pneumologie et GERHPAC, Hôpital Vésale, CHU-Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

## Klinische vraag

Hoe werkzaam en veilig is een schema van 4 maanden rifampicine in vergelijking met een schema van 9 maanden isoniazide voor de behandeling van een latente tuberculose-infectie bij een volwassene?

## Achtergrond

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft wereldwijd ambitieuze doelen vooropgesteld en schuift de 'END TB'-strategie naar voren om tegen 2035 het aantal sterfgevallen door tuberculose in te dijken met 95% en de incidentie met 90% te verminderen ten opzichte van de percentages van 2015 (1). Een latente tuberculose-infectie behandelen om actieve tuberculose te voorkomen, is een van de hoekstenen van de strategie om de ziekte uit te roeien. Onbehandeld lopen niet-hiv-patiënten met een latente tuberculose-infectie immers een risico van 5 tot 10% om tijdens hun leven actieve tuberculose te ontwikkelen (2). Naar schatting heeft ongeveer een vierde van de wereldbevolking een latente tuberculose-infectie (3).

Het spreekt voor zich dat veiligheid ('primum non nocere') en therapietrouw de belangrijkste factoren zijn wanneer men een nieuw behandelingsschema voor een latente tuberculose-infectie overweegt. Uit een meta-analyse van 2016 van 58 studies met in totaal 748 572 deelnemers bleek dat 60% van de studiepoulatie de behandeling had voltooid (4). Enkele observationele studies suggereren een lager risico op hepatotoxiciteit en een betere therapietrouw met een schema van 4 maanden rifampicine ten opzichte van 9 maanden isoniazide (5,6). Om meer overtuigend bewijs te bekomen, verrichtten de auteurs van het in deze duiding besproken artikel een gerandomiseerde fase 3-studie die de werkzaamheid, therapietrouw en ongewenste effecten van 2 behandelingsschema's bij volwassenen vergeleek.

## Samenvatting

### Studiepopulatie

- inclusiecriteria: volwassenen van minstens 18 jaar met een positieve tuberculinehuidtest (induratie  $\geq 5$  mm in geval van hiv of wanneer een behandeling met TNF-remmers gepland is; in andere gevallen  $\geq 10$  mm), een positieve IGRA-test (interferon-gamma-release assay) indien een behandeling met isoniazide door de zorgverlener aanbevolen wordt of bij vermoeden van een tuberculose-activatie volgens de ATS- en Canadese standaardcriteria voor tuberculose; vóór randomisatie: klinisch onderzoek met RX-thorax om actieve tuberculose uit te sluiten
- exclusiecriteria: contacten met een persoon met tuberculose van wie bekend is dat hij/zij resistent is tegen rifampicine of isoniazide; hiv-patiënten onder antiretrovirale middelen waarvan de werkzaamheid afneemt wanneer ze gecombineerd worden met rifampicine; zwangere vrouwen; elke behandeling met bekende interacties voor rifampicine of isoniazide; patiënten die al chemoprophylaxe krijgen voor een latente tuberculose-infectie; actieve

tuberculose, voorgeschiedenis van allergie of intolerantie voor isoniazide of een antibioticum uit de familie van de rifamycines (rifabutine, rifampicine, rifapentine)

- inclusie van 6 063 patiënten van de 16 907 patiënten die mogelijk geschikt zijn voor deelname; 9 rekruteringscentra; bijkomende inclusie van de 847 patiënten die ook deelnamen aan de eerdere fase 2-studie omwille van dezelfde methodologie als in de fase 3-studie; hetzij 6 910 patiënten in totaal.

### Studieprotocol

Open-label multicenter RCT met gecentraliseerde randomisatie per blok van variabele grootte (2-8) gestratificeerd per centrum, toewijzing 1:1; centra in Australië, Benin, Brazilië, Canada, Ghana, Guinee, Indonesië, Saoedi-Arabië en Zuid-Korea

- controlearm: isoniazide 5 mg/kg (max. 300 mg per dag) gedurende 9 maanden (270 doses) plus pyridoxine
- interventiearm: rifampicine 10 mg/kg (max. 600 mg per dag) gedurende 4 maanden (120 doses)
- maandelijkse follow-up tijdens de eerste twee maanden van de behandeling en vervolgens (minimaal) om de 8 weken
- follow-up na behandeling (al dan niet voltooid) tot 28 maanden na randomisatie
- de behandeling werd als voltooid beschouwd als ten minste 80% van de doses werd genomen, omdat met isoniazide het totale aantal ingenomen doses de belangrijkste bepalende factor is in de preventie van tuberculose (7)
- bij elk follow-upbezoek: vraaggesprek en lichamelijk onderzoek om eventuele ongewenste effecten op te sporen; gradatie van de ongewenste effecten: van graad 1 tot 5 afhankelijk van de ernst ervan (5 staat voor overlijden).

### Uitkomstmeting

- vooraf gespecificeerde non-inferioriteits- en superioriteitsanalyse van het rifampicineschema ten opzichte van het isoniazideschema
- primair eindpunt: preventie van actieve tuberculose in de follow-upperiode van 28 maanden na randomisatie
- secundaire eindpunten: klinische diagnose van actieve tuberculose per 100 persoonjaren, ernstige ongewenste effecten (3-5 = ernstig, levensbedreigend of overlijden), graad van voltooiing van de behandeling
- 6 800 patiënten nodig voor een statistisch power van 90% om de non-inferioriteit van het rifampicineschema aan te tonen ten opzichte van het isoniazideschema, en voor een power van ten minste 80% om de superioriteit van de werkzaamheid van het rifampicineschema aan te tonen ( $p < 0,05$ )
- per-protocolanalyse (met een non-inferioriteitsmarge van 0,75% over 28 maanden voor de cumulatieve incidentie) en gemodificeerde intention-to-treatanalyse.

### Resultaten

- 5 744 van de 6 063 gerandomiseerde patiënten in deze fase 3-studie (94,7%) voltooiden de follow-up van 28 maanden
- bij toevoeging van de fase 2-studie (dezelfde methode) had slechts 7,9% van de patiënten in de gemodificeerde intention-to-treatpopulatie de follow-up van 28 maanden niet voltooid
- het verschil in de percentages van bevestigde actieve tuberculosegevallen (positieve kweken) of klinisch vermoeden bedroeg per protocol -0,02 gevallen (met een 95% BI van -0,33 tot 0,29) per 100 persoonjaren in het voordeel van rifampicine, hetgeen resulteert in een 95% BI van -0,77 tot 0,68 (voor cumulatieve incidentie over 28 maanden); dit is onder de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge
- in de gemodificeerde intention-to-treatpopulatie was het aantal bevestigde of klinisch vermoede gevallen van actieve tuberculose (positieve kweken) vergelijkbaar (0,10 gevallen per 100 persoonjaren in de rifampicinearm en 0,11 gevallen per 100 persoonjaar in de isoniazidearm, met een 95% BI van -0,54 tot 0,51 voor cumulatieve incidentie over 28 maanden)

- het voltooiingspercentage van chemoprophylaxe lag significant hoger in de rifampicinearm (78,8% versus 63,2%; met een 95% BI van 12,7 tot 14,4;  $p < 0,001$ )
- inzake de ongewenste effecten met ernstgraad 3-5 die leidden tot het staken van de behandeling: 1,6% in de rifampicinearm en 2,7% in de isoniazidearm (-1,1%, met een 95% BI van -1,8 tot 0,4)
- inzake de hepatotoxiciteit: 0,3% in de rifampicinearm en 1,7% in de isoniazidearm (-1,4%, met een 95% BI van -1,8 tot -0,9).

### **Besluit van de auteurs**

Een chemoprophylaxe bestaande uit 4 maanden rifampicine (600 mg/dag) is niet inferieur aan 9 maanden isoniazide (max. 300 mg/dag) voor de preventie van actieve tuberculose. De therapietrouw was aanzienlijk beter in de rifampicinearm en ook het percentage ongewenste effecten van graad 3 tot 5 was aanzienlijk lager dan in de isoniazidearm.

### **Financiering van de studie**

Canadian Institute for Health Research en Australian National Health and Medical Research Council.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Twee van de 29 auteurs melden dat ze een beurs ontvingen van de overheidsinstellingen die de studie financierden. Geen andere belangenvermenging gerapporteerd.

## **Bespreking**

### **Methodologische beschouwingen**

Van de 6 859 op de 6 910 deelnemers die men zowel voor de fase 2- als voor de fase 3-studie includeerde voor de gemodificeerde intention-to-treatanalyse, heeft slechts 7,9% de follow-up van 28 maanden niet voltooid. Het grote aantal deelnemers maakt het mogelijk om met een statistische power van 90% de non-inferioriteit van het rifampicineschema en met een statistische power van 80% de superioriteit van het rifampicineschema te bevestigen.

De sterke punten van de methodologie zijn:

1. 5 gevallen van actieve tuberculose in elke arm met microbiologische bevestiging van 1 geval in de isoniazidearm en van 3 in de rifampicinearm; mogelijke observatiebias (8) voor klinische diagnose, maar het gaat hier slechts om 4 gevallen in de isoniazidearm en 2 in de rifampicinearm, niet significante resultaten
2. multicenterstudie (9 landen), hetgeen de externe validiteit verhoogt
3. studie op basis van een grote steekproef
4. hoog follow-uppercentage.

De zwakke punten van de methodologie zijn:

1. open-label-RCT, alleen een dubbelblinde studieopzet garandeert dat de patiënt de aard van zijn behandeling niet kent en dat de arts/beoordelaar de kwaliteit van de zorg, de monitoring van de ongewenste effecten en de evaluatie van de behandelingen niet kan beïnvloeden; nochtans wordt de keuze voor deze onderzoeksopzet deels goed gemaakt door de randomisatie, het gebruik van een objectief primair eindpunt en het betrekken van een externe commissie voor de evaluatie (9)
2. de therapietrouw is gebaseerd op de rapportering door patiënten en het tellen van de tabletten
3. de clinicus moet bij het veralgemenen van de resultaten in het achterhoofd houden dat de prevalentie van hiv laag was; een van de exclusiecriteria was inderdaad hiv behandeld met antiretrovirale middelen die de werkzaamheid van rifampicine verminderen
4. het lage percentage actieve tuberculose in de studiestudiepopulatie met een latente tuberculose-infectie, wat mogelijk niet overeenkomt met de realiteit in de landen die betrokken waren in de studie.

### **Interpretatie van de studiegegevens**

Deze RCT voegt extra bewijs toe aan de observationele studies die de voordelen van een korter behandelingsschema suggereren bij een latente tuberculose-infectie (5,6). In de rifampicinearm waren er bovendien minder ernstige ongewenste effecten en was er minder sprake van hepatotoxiciteit.

Een follow-upperiode van 28 maanden weerspiegelt de realiteit omdat, eenmaal geïnfecteerd, de persoon een hoger risico heeft om tuberculose te ontwikkelen tijdens de eerste twee jaar, ook al blijft een extra risico in het verdere leven bestaan (10).

## Besluit van Minerva

De methodologische kwaliteit van deze multicenter, open-label-RCT is behoorlijk dankzij het gebruik van objectieve eindpunten en het betrekken van externe beoordelaars. Ze toont dat 4 maanden rifampicine niet inferieur is aan 9 maanden isoniazide. Wat de secundaire eindpunten betreft, moet worden opgemerkt dat een behandeling van 4 maanden rifampicine resulteert in een betere therapietrouw en dat het veiligheidsprofiel op het vlak van ernstige ongewenste effecten in het voordeel van rifampicine spreekt.

## Voor de praktijk

De WHO geeft artsen aanbevelingen voor de aanpak van latente tuberculose (3).

Deze RCT bevestigt en onderbouwt het bewijs uit observationele studies dat een korter behandelingsschema met rifampicine alleen of met rifapentine-isoniazide voordelen biedt ten opzichte van een langer behandelingsschema met isoniazide alleen (5,6,11).

De werkzaamheid van een chemoprofylaxe met 4 maanden rifampicine is niet inferieur aan de werkzaamheid van een chemoprofylaxe met 9 maanden isoniazide. De rifampicinearm toonde een betere therapietrouw en een significant beter veiligheidsprofiel. In de dagelijkse praktijk zijn deze twee factoren van groot belang.

Isoniazide is nog steeds de eerste keuze voor patiënten met een voorgeschiedenis van intolerantie voor rifamycine, mogelijke interacties met andere geneesmiddelen of na blootstelling aan een rifampicineresistent mycobacterium. Voor de chemoprofylaxe in geval van een latente tuberculose-infectie lijkt het advies van een specialist verstandig.

Een laatste aspect dat onder de loep moet worden genomen, zijn de relatieve kosten van deze behandelingen. In België kost (begin 2020) rifampicine in een dosis van 600 mg/dag gedurende 120 dagen € 159,95, waarvan het remgeld € 42,75 bedraagt, terwijl isoniazide in een dosis van 300 mg/dag gedurende 270 dagen minstens € 165,06 kost (volledig terugbetaald).

**Referenties** zie website

# Kwaliteit van leven en symptomatische voorkamerfibrillatie: katheterablatie of medicamenteuze behandeling?

## Referentie

Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:1275-85. DOI:10.1001/jama.2019.0692

## Duiding

Alexandra Nunes de Sousa, médecin généraliste

## Klinische vraag

Wat is het effect van katheterablatie versus medicamenteuze behandeling op de levenskwaliteit van patiënten met symptomatische voorkamerfibrillatie?

## Achtergrond

De plaats van katheterablatie in de behandeling van voorkamerfibrillatie moet nog worden verduidelijkt. Minerva heeft deze aanpak al onderzocht in twee duidingen van gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) (1-4). Uit deze analyses blijkt dat het zinvol is om katheterablatie voor te stellen in geval van falen van de behandeling met antiaritmica. Gezien de complexiteit van de interventie, het risico van recidief en complicaties en de kosten ervan, kwam het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) in een rapport uit 2012 tot dezelfde conclusie (5).

Onderzoek focust voornamelijk op morbiditeit-mortaliteit en recidieven. De kwaliteit van leven met de verschillende therapeutische benaderingen wordt veel minder onderzocht, vooral op lange termijn. Nochtans willen patiënten actiever deelnemen aan het nemen van beslissingen over hun gezondheid en welzijn. Daarbij is de informatie over de kwaliteit van leven die met de verschillende behandelingen bereikt kan worden van essentieel belang. De CABANA-studie wil deze leemte vullen.

## Samenvatting

### Studiepopulatie

- multicenterstudie (126 centra in 10 landen)
- inclusiecriteria: symptomatische, paroxismale voorkamerfibrillatie (beginnend of onderbehandeld) of persistente voorkamerfibrillatie, mannen en vrouwen van  $\geq 65$  jaar of  $< 65$  jaar met ten minste één geassocieerde risicofactor voor beroerte
- 2 204 personen geïncludeerd; mediane leeftijd van 68 jaar; 63% mannen, van wie 43% met paroxismale voorkamerfibrillatie en 57% met persisterende voorkamerfibrillatie.

### Studieprotocol

Open-label-RCT, interventiegroep versus gouden standaard, in parallelle groepen

- katheterablatie (n=1 108) volgens de door de onderzoeker gekozen techniek; medicamenteuze behandeling (n=1 096) met frequentie- of ritmecontrole volgens de keuze van de onderzoeker
- duur van de studie: 6,5 jaar
- gestructureerde interviews en/of vragenlijsten bij aanvang van de studie, na 3, 6 (voor de secundaire eindpunten) en na 12 maanden en daarna om de 12 maanden.

### Uitkomstmeting

- primaire co-eindpunten: kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van de 'Atrial Fibrillation Effect on Quality' (AFEQT)-vragenlijst, waarbij een score  $\geq 5$  punten wijst op een klinisch relevant verschil op patiëntniveau, alsook aan de hand van de 'Mayo AF-Specific Symptom Inventory' (MAFSI) die enerzijds de frequentie van de symptomen nagaat (klinisch relevant

verschil op patiëntniveau indien score  $\leq -1,6$  punten) en anderzijds de ernst van de symptomen (klinisch relevant verschil op patiëntniveau indien score  $\leq -1,3$  punten)

- secundaire eindpunten: kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van 6 andere schalen
- effectschatting: aangepaste gemiddelde verschillen met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI)
- intention-to-treat- en per-protocolanalyses
- sensitiviteitsanalyses volgens de ernst van de symptomen.

## Resultaten

- mediane follow-upduur: 48,5 maanden
- 90,1% van de in het protocol voorziene vragenlijsten werd verzameld (hetzij 18 436 vragenlijsten)
- 89% van de patiënten voltooide de studie (hetzij 1 968 patiënten)
- primaire eindpunten:
  - kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van de AFEQT-vragenlijst
    - op 12 maanden: gecorrigeerd gemiddeld verschil met 5,3 punten gestegen (95% BI van 3,7 tot 6,9;  $p < 0,001$ ) in het voordeel van de katheterablatiegroep
    - aan het einde van 5 jaar follow-up: gecorrigeerd gemiddeld verschil met 3,4 punten gestegen (95% BI van 2,1 tot 4,8;  $p < 0,001$ ) in het voordeel van de katheterablatiegroep
  - kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van de MAFSI Frequency Score
    - aan het einde van de studie scoorde de katheterablatiegroep beter, met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van -1,7 punten (95% BI van -2,3 tot -1,2;  $p < 0,001$ )
  - kwaliteit van leven beoordeeld aan de hand van de MAFSI Severity Score
    - aan het einde van de studie scoorde de katheterablatiegroep beter, met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van -1,5 punten (95% BI van -2,0 tot -1,1);  $p < 0,001$ )
- sensitiviteitsanalyse: geen significante veranderingen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs komen tot het besluit dat bij patiënten met symptomatische voorkamerfibrillatie katheterablatie in vergelijking met een medicamenteuze behandeling een significant klinisch voordeel oplevert alsook een significante verbetering van de levenskwaliteit.

## Financiering van de studie

National Heart, Lung and Blood Institute, St Jude Foundation and Corporation, Biosense Webster Inc, Medtronic Inc, Boston Scientific Corporation en Mayo Clinic.

## Belangenconflicten van de auteurs

Vijf auteurs ontvingen een vergoeding en/of zijn consultant voor de bedrijven die de studie sponsorden.

# Bespreking

## Methodologische beschouwingen

Deze gerandomiseerde gecontroleerde multicenterstudie heeft enkele methodologische zwaktes. De definitie van de behandelingen per groep is vrij breed: katheterablatie wordt gedefinieerd als het isoleren van de longaders en de eventuele ablatie van andere foci, terwijl de medicamenteuze behandeling zowel frequentie- als ritmecontrole omvat. De randomisatie gebeurde per blok (grootte per blok tussen 2 en 4). Hoewel de onderzoekers hiervoor geblindeerd waren, verliep de rest van de studie volgens een open-labelprotocol. De eindpunten zijn per definitie subjectief. Ze worden getoetst in een interview en blijken tot verschillende interpretaties te leiden naargelang de onderzoeker. Om de gegevensverzameling te verbeteren kregen de interviewers een opleiding en werden ze in aantal beperkt: in elk centrum hield de coördinator startgesprekken, bijgestaan door

andere eveneens opgeleide onderzoekers die enkele telefonische vervolgesprekken voerden. Deze onderzoekers waren geblindeerd voor de toewijzing van de deelnemers aan de groepen, wat niet het geval was voor de coördinatoren van de centra. Informatiebias kan niet worden uitgesloten. Opvallend is ook het grote aantal patiënten dat de studie vroegtijdig verliet (11%).

Er is geen significant verschil tussen de 2 patiëntengroepen in basiskarakteristieken. Beide groepen tellen een groot aantal patiënten ( $n > 100$ ). Dat komt overeen met het a priori berekende minimumaantal dat toelaat om met een power van 90% een daling van 30% te zien voor het samengestelde primaire eindpunt dat totale mortaliteit, beroerte, ernstige bloeding en hartstilstand omvat.

### **Interpretatie van de resultaten**

De resultaten van de belangrijkste eindpunten zijn duidelijk gerapporteerd en bovendien statistisch significant. De analyse van de resultaten gebeurde volgens intention-to-treat. Het is echter niet eenvoudig om de resultaten te interpreteren. Ten eerste onderging 9% van de patiënten toegewezen aan de katheterablatiegroep de interventie uiteindelijk niet, terwijl 28% van de personen toegewezen aan de medicamenteuze groep een katheterablatie onderging (significante cross-over). Ten tweede hadden de onderzoekers de keuze uit zowel een interventietechniek als een medicamenteuze strategie. Ten derde bereiken de grenswaarden van de betrouwbaarheidsintervallen, hoewel de resultaten statistisch significant zijn, net de drempelwaarden voor klinische relevantie. Ten slotte beantwoordde, na 5 jaar follow-up, slechts 30% van de patiënten de AFEQT-vragenlijsten. Een ander element waarmee men bij de analyse van de resultaten moet rekening houden is, zoals reeds gemeld, de mogelijkheid van informatiebias.

De auteurs voerden een per-protocolanalyse uit om de robuustheid van de resultaten te beoordelen bij patiënten die daadwerkelijk een katheterablatie ondergingen. Deze analyse bevestigde de resultaten van de intention-to-treat-analyse. Na 60 maanden worden de resultaten nog versterkt, met een verschil van 5,6 punten en een 95% BI van 3,0 tot 8,1 punten.

Sommige patiënten kunnen dus een sterke verbetering van hun kwaliteit van leven ervaren terwijl anderen slechts een minieme verbetering voelen. De auteurs verrichtten om die reden ook respondentanalyses en drie post-hocanalyses. Hieruit blijkt dat het voordeel van een katheterablatie ten opzichte van een medicamenteuze therapie mogelijk groter is voor de meest symptomatische patiënten.

Een RCT uit 2019, de CAPTAF-studie, die eveneens de levenskwaliteit onder de loep neemt, versterkt deze associatie (7). Dat geldt ook voor de resultaten van andere door de auteurs vermelde pilootstudies. Deze pilootstudies maken echter gebruik van andere schalen en liepen over een kortere periode.

We merken ook op dat de geïncludeerde populatie vrij specifiek is. Het betreft voornamelijk blanke mannen tussen 65 en 74 jaar, die zeer symptomatisch zijn (60% van de patiënten was ernstig symptomatisch) en lijden aan ernstig hartfalen. Deze selectie van patiënten kan de gunstige resultaten verklaren. In de literatuur wordt immers doorgaans aanbevolen om katheterablatie voor te behouden voor patiënten die symptomatisch zijn ondanks een optimale medicamenteuze behandeling (5,6).

Uiteraard houdt men bij de therapiekeuze naast de kwaliteit van leven ook rekening met andere criteria zoals morbiditeit en mortaliteit. Een andere publicatie over de CABANA-studie (8) maakt gebruik van dezelfde gerandomiseerde patiëntengroepen en evalueert de mortaliteit en het risico van beroerte, ernstige bloeding of hartstilstand. De resultaten tonen geen significant verschil tussen de twee groepen.

## **Besluit van Minerva**

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie met enkele methodologische beperkingen en niet eenvoudig te interpreteren, toont bij patiënten met symptomatische voorkamerfibrillatie een statistisch significant, maar klinisch niet relevant voordeel van katheterablatie versus medicamenteuze behandeling op het gebied van levenskwaliteit.



## Voor de praktijk

Het KCE (5) beveelt in een rapport uit 2012 aan om katheterablatie voor te behouden voor patiënten met paroxismale voorkamerfibrillatie, zonder (of met milde) cardiale pathologie en symptomatisch ondanks een adequate medicamenteuze behandeling. Een NICE-richtlijn (6) gaat in dezelfde richting. Katheterablatie is inderdaad een complexe en dure interventie, die gepaard gaat met een aanzienlijk risico van recidief, potentieel ernstige ongewenste effecten, waardoor het gebruik ervan beperkt moet worden (5).

De hier besproken studie toont een trend in het voordeel van katheterablatie op het vlak van de kwaliteit van leven, waarbij de resultaten meer robuust zijn voor de meest symptomatische patiënten. De resultaten onderbouwen daarom de bestaande aanbevelingen. In een context waarin patiënten actiever willen deelnemen aan het nemen van beslissingen over hun gezondheid en welzijn, is informatie over de kwaliteit van leven die met de verschillende bestaande behandelingen gepaard gaat van essentieel belang. Zodoende behoudt katheterablatie zijn plaats bij patiënten met voorkamerfibrillatie die symptomatisch zijn ondanks een optimale medicamenteuze behandeling.

### Referenties

1. Delmotte P. Paroxismale voorkamerfibrillatie: radiofrequentieablatie versus antiaritmica. Minerva bondig 15/06/2015.
2. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al; RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692-700. DOI: 10.1001/jama.2014.467
3. Chevalier P. Katheterablatie voor voorkamerfibrillatie met hartinsufficiëntie? Minerva bondig 15/04/2019
4. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1707855
5. Van Brabandt H, Neyt M, Devos C. Katheter-ablatie van voorkamerfibrillatie - Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Report 184As. D/2012/10.273/55.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: management. NICE Pathways 2014.
7. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1059-68. DOI:10.1001/jama.2019.0335
8. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1261-74. DOI: 10.1001/jama.2019.0693



# Het nut van de toevoeging van alirocumab (anti-PCSK9) aan een optimale cholesterolverlagende behandeling na een acuut coronair syndroom

### Referentie

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174

### Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Alirocumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen het proproteïne convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9), een enzyme dat betrokken is bij de regulatie van de leverreceptoren voor LDL-cholesterol. Zoals zijn analoog, evolocumab, wordt het voorgesteld als behandeling voor verschillende aandoeningen die verbonden zijn met hypercholesterolemie. Een gerandomiseerde studie besproken in Minerva in 2017 onderzocht evolocumab bij patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte en een LDL-cholesterol van minder dan 70 mg/dl onder statine en andere cardiovasculaire medicatie (1,2). Ze toonde een beperkt voordeel aan van de toevoeging van evolocumab in vergelijking met placebo op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit maar zonder significant effect op de mortaliteit (globaal of cardiovasculair) over een mediane studieduur van 26 maanden, mogelijk nog te kort om sluitende resultaten op vlak van sterke uitkomstmaten te kunnen aantonen. Alirocumab heeft tot op vandaag geen duidelijk effect op vlak van cardiovasculaire preventie bij hypercholesterolemie kunnen aantonen (3), met inbegrip van een heterozygote familiale hypercholesterolemie (4).

Een gerandomiseerde studie, gepubliceerd in 2018, onderzocht alirocumab na een acuut coronair syndroom bij patiënten die een intensieve statinebehandeling krijgen in het kader van persisterende hypercholesterolemie (5). De huidige 'ODYSSEY OUTCOMES-studie' (gefinancierd en uitgevoerd door Sanofi en Regeneron Pharmaceuticals), onderzoekt de hypothese dat een behandeling met alirocumab in vergelijking met placebo leidt tot een vermindering van het risico van recidiverende ischemische cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een acuut coronair syndroom 1 tot 12 maanden vóór inclusie en met een concentratie aterogene lipoproteïnen hoger dan volgende drempels: LDL-cholesterol  $\geq 70$  mg/dl, niet-HDL-cholesterol  $\geq 100$  mg/dl of apolipoproteïne B  $\geq 80$  mg/dl; ondanks een behandeling met een hoge dosis statine (atorvastatine 40 tot 80 mg/d eenmaal per dag, rosuvastatine 20 tot 40 mg/d) of de maximaal getolereerde dosis van een van deze twee statines. Alirocumab werd opgestart aan een subcutane dosis van 75 mg om de twee weken. Men paste de dosis aan volgens algoritmes om een LDL-cholesterolgehalte van 25 tot 50 mg/dl na te streven en om concentraties van minder dan 15 mg/dl te vermijden.

De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt van coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal ischemisch cerebrovasculair accident of instabiele angor waarvoor hospitalisatie vereist is. In totaal werden er 18 924 patiënten gerandomiseerd over 1 315 sites in 57 landen: 9 462 in de alirocumabgroep en 9 462 in de placebogroep. De term acuut coronair syndroom verwees ofwel naar een myocardinfarct (bij 83,0% van de patiënten), of instabiele angor (bij 16,8%). Het merendeel van de patiënten (92,1%) had een LDL-cholesterol  $\geq 70$  mg/dl; de meeste resterende patiënten (7,2%) bereikten enkel het criterium voor niet-HDL-cholesterol. Het mediane interval tussen een acuut coronair syndroom en de randomisatie was 2,6 maanden.

Een gebeurtenis van de primaire samengestelde uitkomstmaat werd gezien bij 903 patiënten (9,5%) van de alirocumabgroep versus 1 052 patiënten (11,1%) van de placebogroep, met een respectievelijk risico

na 4 jaar van 12,5% versus 14,5% (relatief risico van 0,85 met 95% BI van 0,78 tot 0,93;  $p < 0,001$ ). Om een gebeurtenis van de primaire uitkomstmaat te vermijden zouden 49 patiënten (met 95% BI van 28 tot 164) gedurende 4 jaar behandeld moeten worden. De analyse van de secundaire uitkomstmaten toonde geen significante daling van de cardiovasculaire mortaliteit. Er was geen verschil in de incidentie van ongewenste effecten tussen de alirocumab- en de placebogroep met uitzondering van meer gevallen van een lokale reactie op de injectieplaats met de experimentele behandeling (3,8% versus 2,1%).

De volgende punten trekken onze aandacht: het gaat om een zeer specifieke subgroep van patiënten, te weten personen die een hoog LDL-cholesterolgehalte blijven behouden onder een als optimaal beschouwde cholesterolverlagende behandeling, het klinische effect is eerder matig, de studie werd uitgevoerd in zeer veel centra verspreid over de hele wereld. Merken we ook op dat de analyses aantonen dat het klinische voordeel groter is bij een LDL-cholesterolgehalte van meer dan 100 mg/dl op het moment van de inclusie. De auteurs vermelden ook dat ze niet weten of de veiligheid en de effectiviteit van alirocumab is beïnvloed door de geblindeerde aanpassingsstrategie van de dosis, die bedoeld was om zeer lage LDL-cholesterolgehalten te voorkomen. Voorzichtig erkennen ze dat noch hun onderzoek, noch het onderzoek van FOURIER (2) met evolocumab de veiligheid op lange termijn van een behandeling met monoclonale PCSK9-antilichamen volledig kan voorspellen.

## Besluit

Bij patiënten met een acuut coronair syndroom in de voorgeschiedenis en waarbij de lipidenconcentraties hoger waren dan de specifieke drempels ondanks een behandeling met atorvastatine of met rosuvastatine aan een hoge intensieve dosis of met de maximaal getolereerde dosis, is het risico op overlijden door een coronaire ziekte, niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal ischemisch cerebrovasculair accident, of instabiele angor waarvoor een hospitalisatie noodzakelijk is, lager bij patiënten die behandeld worden met alirocumab dan bij patiënten die een placebo krijgen. Deze winst werd bekomen met een strategie om de posologie van alirocumab aan te passen teneinde een LDL-cholesterolgehalte te bekomen tussen 25 en 50 mg/dl en een concentratie van minder dan 15 mg/dl te vermijden.

## Voor de praktijk

De klinische praktijkrichtlijnen van 2016 van de European Society of Cardiology, gebaseerd op consensus van experts, geven aan dat de PCSK9-inhibitoren zoals alirocumab in overweging genomen kunnen worden voor gevallen van acuut coronair syndroom teneinde de cholesterolemie te doen dalen bij patiënten met een verhoogd LDL-cholesterol onder een maximaal getolereerde dosis statine, al dan niet in combinatie met ezetimibe of in geval van intolerantie voor statines (6). De hier besproken studie bevestigt de preliminaire gegevens gepubliceerd voor dit geneesmiddel in 2015 (7). Men moet evenwel goed in gedachten houden dat het klinische effect eerder beperkt is, dat de studie uitgevoerd is in zeer veel centra verspreid over de wereld, en vooral dat het gaat om een zeer specifieke subgroep van patiënten, namelijk personen bij wie de LDL-cholesterol hoog blijft ondanks een als optimaal beschouwde cholesterolverlagende behandeling.

## Referenties

1. Chevalier P. Vermindert het toevoegen van evolocumab (een PCSK9-inhibitor) aan een statine het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen? *Minerva* 2017;16(9):231-5.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
3. Prescrire Rédaction. Alirocumab (Praluent). Un autre « mab » dans l'hypercholestérolémie sans efficacité clinique démontrée. *Rev Prescrire* 2016;36:331-4.

4. Prescrire Rédaction. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Alirocumab: toujours pas d'efficacité en prévention cardiovasculaire. *Rev Prescrire* 2018;38:288-9.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
6. Authors/Task Force Members, Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
7. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031