

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 ≥ 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 ≥ 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