



### Katheterablatie voor voorkamerfibrillatie met hartinsufficiëntie?

#### Referentie

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

#### Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

#### Behandelingen voor voorkamerfibrillatie

De behandeling van voorkamerfibrillatie bestaat uit twee luiken: een anticoagulerende behandeling, binnen precies afgelijnde voorwaarden, een onderwerp dat we in Minerva reeds meermaals besproken hebben, en een behandeling van de tachycardie door een vertraging van de ventriculaire respons (frequentiecontrole of 'rate control') of door een herstel van het sinusritme (ritmecontrole of 'rhythm control') met medicatie en/of katheterablatie. In Minerva bespraken we reeds het nut van ritmecontrole versus ventriculaire frequentiecontrole met medicatie (1-3). We besloten dat de superioriteit van de ene versus de andere aanpak noch op het vlak van morbiditeit noch op het vlak van mortaliteit bewezen is. Een systematische review gepubliceerd in 2014 bevestigde deze vergelijkbare effectiviteit (4). Wat betreft de aanpak van ritmecontrole bespraken we tevens een RCT die radiofrequente ablatie vergeleek met antiaritmica als initiële behandeling van paroxismale voorkamerfibrillatie (5,6); ook al werd een superieure effectiviteit van ablatie vastgesteld, was deze winst zeer matig (recidief bij meer dan de helft van de deelnemers met ablatie) en ten koste van een toegenomen risico van potentieel ernstige ongewenste effecten. Een KCE-rapport van 2012 over katheterablatie bij voorkamerfibrillatie herinnerde ons aan de complexiteit van een dergelijke behandeling, alsook de risico's met inbegrip van de recidieven (7). Gezien de kostprijs van de interventie beval het KCE, net zoals andere bronnen (8), aan om deze behandeling voor te behouden voor symptomatische patiënten bij wie ritmecontrole met een medicamenteuze behandeling mislukt was. In 2015 onderlijnde een studie in Health Technology Assessment dat de reële winst van ablatie versus andere behandelingen in de praktijk nog aangetoond moest worden (9).

#### Behandelingen voor voorkamerfibrillatie in geval van hartinsufficiëntie

Voor de subpopulatie van patiënten met voorkamerfibrillatie én hartfalen met gedaalde ejectiefractie (ESW) is de superioriteit van ritmecontrole (cardioversie+medicatie) versus frequentiecontrole niet aangetoond (10). Het nut van katheterablatie versus medicamenteuze behandeling werd aangetoond in 2 RCT's, echter op basis van intermediaire uitkomstmaten: een verbetering van de ESW (in de CAMTAF-studie (11)), het bewaren van het sinusritme en een verbetering van de ESW (12). Daarentegen is in geen enkele RCT een winst op vlak van sterke uitkomstmaten (overlijden, progressie van hartinsufficiëntie) aangetoond.

#### Nieuwe RCT, met sterke klinische uitkomstmaten

De CASTLE-AF-studie (13), gepubliceerd in 2018, evalueerde het nut van een katheterablatie versus medicamenteuze behandeling bij 363 patiënten (mediane leeftijd van 64 jaar, 86% mannen) met hartinsufficiëntie (NYHA van I tot IV, hoofdzakelijk II, zelden IV), met paroxismale (30 tot 35%) of chronische (70 tot 65%) voorkamerfibrillatie, die een implanteerbare defibrillator hadden (om recidief van voorkamerfibrillatie te monitoren). Deze patiënten hadden bovendien het gebruik van antiaritmica geweigerd, reageerden niet op deze medicatie, of vertoonden niet-aanvaardbare ongewenste effecten\*. Het is een multicenter, **open-label** RCT (met de beperkingen van dergelijk protocol). De katheterablatie werd uitgevoerd door een ervaren arts en beoogde een herstel van het sinusritme; in geval van recidief (24,5% van de patiënten in deze studie) kon ze herhaald worden; na ablatie werd gedurende minstens 6 maanden warfarine toegediend. De medicamenteuze behandeling (antiaritmica) was niet vastgelegd, maar moest wel overeenkomen met de geldende richtlijnen, die gericht zijn op het behoud van het sinusritme maar eveneens een frequentiecontrolebehandeling toelaten. In de publicatie vinden we geen details over de medicamenteuze behandeling tijdens het verloop van de studie. De studie werd gesponsord door de firma Biotronik die het materiaal leverde voor minstens drie vierde van de patiënten. Het merendeel van de auteurs van deze studie had een belangenconflict met deze firma. De studie werd vroegtijdig beëindigd, « bij gebrek aan rekrutering en voldoende gevallen die beantwoorden aan de primaire uitkomstmaten ». De gemiddelde follow-up bedroeg 37,6 (± 20,4) maanden na de eerste ablatie. Er was een significante crossover tussen de studiemarmen: 15,6% van de deelnemers van de ablatiegroep liep over naar de medicamenteuze behandelingsgroep en 9,8% van de

medicamenteuze behandelingsgroep naar de katheterablatiegroep. Voor de samengestelde primaire uitkomstmaat, overlijden of hospitalisatie wegens een verslechtering van de hartinsufficiëntie bedroeg de HR in het voordeel van ablatie: 0,62 met 95% BI van 0,43 tot 0,87;  $p=0,007$  voor een Cox-regressie. De auteurs vermelden een NNT na 36 maanden van 8,3 (95% BI niet vermeld). De resultaten zijn ook statistisch significant voor de twee elementen van de primaire uitkomstmaat. Het lagere aantal overlijdens was vooral het gevolg van minder cardiovasculaire overlijdens. De auteurs preciseren dat de per-protocol-analyses en de analyses op basis van de werkelijk gekregen behandeling vergelijkbare resultaten opleveren als deze van de **gemodificeerde intention-to-treat-analyse** (met exclusie van studie-uitval en van overlijdens tijdens de pre-inclusieperiode, de periode waarin werd toegelaten om de behandeling van hartfalen aan te passen in overeenstemming met de praktijkrichtlijnen). Een subgroepanalyse toont aan dat de winst significant sterker is in geval van een ESW <25% dan wanneer de ESW minstens 25% bedraagt. Bij patiënten die een katheterablatie ondergingen met een opvolging tot 60 maanden vertoonde 50% een recidief van voorkamerfibrillatie. De ernstige ongewenste effecten die men na ablatie vaststelde ( $n=179$ ) waren: pericarduitstorting ( $n=3$ ), ernstige bloeding ( $n=3$ ), asymptomatische stenose van de vena pulmonalis (1 patiënt).

## Besluit

Deze open-label RCT met methodologische tekortkomingen en die niet onafhankelijk is uitgevoerd, toont een voordeel van katheterablatie versus medicamenteuze behandeling voor patiënten met hartfalen en voorkamerfibrillatie (resistent voor een antiaritmische behandeling met medicatie) op vlak van (vooral cardiovasculair) overlijden en vermijden van hospitalisatie voor hartfalen.

## Voor de praktijk

Een KCE-rapport van 2012 over katheterablatie bij voorkamerfibrillatie herinnerde ons aan de complexiteit van een dergelijke behandeling, alsook de risico's met inbegrip van het risico van recidief (7). Gezien de kostprijs van de interventie beval het KCE, zoals andere bronnen (8), aan om deze behandeling voor te behouden voor symptomatische patiënten bij wie een medicamenteuze behandeling met ritmecontrole mislukt is. De hier besproken RCT nodigt uit om bij patiënten met hartfalen en gedaalde ejectiefractie die ook voorkamerfibrillatie vertonen, eenzelfde houding aan te nemen, ook al is het niveau van bewijskracht zwak.

\* In de publicatie hebben we geen informatie aangetroffen over hoe men patiënten die geweigerd hadden om antiaritmische medicatie in te nemen, toch kon randomiseren naar de groep waarin het de opgelegde behandeling was.

## Referenties

1. Duytschaever M, Tavernier R. Voorkamerfibrillatie: frequentie of ritme controleren? *Minerva* 2003;2(10):156-8.
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM). *N Engl J Med* 2002;347:1825-33. DOI: 10.1056/NEJMoa021328
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40. DOI: 10.1056/NEJMoa021375
4. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760-73. DOI: 10.7326/M13-1467
5. Delmotte P. Paroxismale voorkamerfibrillatie: radiofrequentieablatie versus antiaritmica. *Minerva* bondig 15/06/2015.
6. 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
7. Van Brabant 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.
8. Nault I, Miyazaki S, Forclaz A. Drugs vs. ablation for the treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *Eur Heart J* 2010;31:1046-54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq079

9. Skelly A, Hashimoto R, et al. Catheter ablation for treatment of atrial fibrillation. AHRQ Technology Assessment. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
10. 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;358:2667-77. DOI: 10.1056/NEJMoa0708789
11. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:31-8. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000806
12. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation* 2016;133:1637-44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406
13. 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