



Beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van katheterablatie versus antiaritmica als initiële behandeling voor paroxismale voorkamerfibrillatie

Referentie

Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA Cardiol 2021;6:697-705. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0852

Duiding

Maureen Lanssen, médecin généraliste
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van katheterablatie, in vergelijking met antiaritmica, als initiële behandeling voor volwassen patiënten (>18 jaar) met paroxismale voorkamerfibrillatie?

Achtergrond

In 2015 (1,2) en 2020 (3,4) analyseerde Minerva twee studies die de statistische superioriteit aantoonde van katheterablatie ten opzichte van antiaritmica als initiële behandeling van paroxismale voorkamerfibrillatie op het vlak van werkzaamheid en verbetering van de levenskwaliteit van de patiënten. De werkzaamheid was echter bescheiden (meer dan de helft van de deelnemers recidiveerde in de ablatiegroep en de klinische relevantie werd niet bereikt voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven) en ging ten koste van een verhoogd risico van potentieel ernstige ongewenste effecten. Voorkamerfibrillatie is de hartritmeaandoening die het meest wordt gediagnosticeerd en waaraan naar schatting tegen 2060 bijna 18 miljoen Europeanen zullen lijden (1).

De praktijkrichtlijn van de 'European Society of Cardiology' (ESC) beveelt katheterablatie met pulmonaal-veneuze isolatie aan als standaardbehandeling in geval van therapiefalen met antiaritmica op de symptomen van paroxismale of persisterende voorkamerfibrillatie. Voor ritmecontrole ter verbetering van de symptomen bij geselecteerde patiënten met episoden van paroxismale voorkamerfibrillatie (IIa) of persisterende voorkamerfibrillatie zonder majeure risicofactoren voor recidief van voorkamerfibrillatie vormt katheterablatie een alternatief voor antiaritmica van klasse I of III (5). Een systematische review met meta-analyse over dit onderwerp is relevant om deze aanbevelingen beter te onderbouwen (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- PubMed/Medline, Scopus, Google Scholar, en de vele belangrijke en gevarieerde sessies van wetenschappelijke congressen (American Heart Association, American College of Cardiology, European Society of Cardiology Congress, European Heart Rhythm Association Congress en Heart Rhythm Society).

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde klinische studies, gepubliceerd in het Engels en met een follow-up van ten minste 12 maanden, die de klinische resultaten van katheterablatie vergeleken met antiaritmica als standaardbehandeling bij volwassenen met paroxismale voorkamerfibrillatie
- retrospectieve studies, case reports, niet-gerandomiseerde studies, meta-analyses, editoriaalen, reviews, expertopinionen en studies verschenen in andere talen dan het Engels, werden uitgesloten.

Bestudeerde populatie

- volwassenen van minstens 18 jaar met paroxismale voorkamerfibrillatie
- er werden 6 studies geselecteerd met in totaal 1 212 patiënten met voorkamerfibrillatie: gemiddelde leeftijd 56 (SD 11) jaar; hypertensie was de voornaamste comorbiditeit en 98% van de patiënten had paroxismale voorkamerfibrillatie; gemiddelde duur van de voorkamerfibrillatie bedroeg 1,5 (SD 2,3) maanden; linkerventrieklejectiefractie was normaal bij 95,5% van de patiënten; 609 patiënten werden gerandomiseerd in de katheterablatiegroep en 603 in de medicatiegroep.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidief van elk type voorkameraritmie (symptomatisch of niet) met inbegrip van voorkamerfibrillatie, voorkamerflutter of voorkamertachycardie
- secundaire uitkomstmaten: symptomatische voorkameraritmie, aantal ziekenhuisopnames (behalve voor kathetergerelateerde ingrepen), extra katheterisatie bij patiënten in de kathetergroep en de antiaritmiegroep, gebruik van een alternatieve behandeling, samengesteld eindpunt van ernstige ongewenste gebeurtenissen en mortaliteit
- de analyse werd uitgevoerd aan de hand van een random-effectsmodel met de Mantel-Haenszel-methode.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
 - katheterablatie is geassocieerd met een sterke afname (32,3% versus 53%) van het aantal nieuwe aritmieën; RR 0,62 met 95% BI van 0,51 tot 0,74; $p < 0,001$; $I^2=40\%$; NNT=5); dit geldt zowel voor radiofrequente ablatie (RR 0,58 met 95% BI 0,38 tot 0,89; $p=0,01$) als voor cryoablatie (RR 0,60 met 95% BI van 0,50 tot 0,72; $p < 0,001$)
- secundaire uitkomstmaten :
 - ablatie voor voorkamerfibrillatie is geassocieerd met een reductie van het heroptreden van symptomatische voorkamerfibrillatie (11,8% versus 26,4%; RR 0,44 met 95% BI van 0,27 tot 0,72; $p=0,001$; $I^2=54\%$; N=4)
 - het percentage ziekenhuisopnames is aanzienlijk lager (68% minder) bij patiënten die katheterablatie ondergingen in vergelijking met patiënten die met antiaritmica werden behandeld (5,6% versus 18,7%; RR 0,32 met 95% BI van 0,19 tot 0,53; $p < 0,001$; $I^2=0\%$; N=3)
 - minder frequent gebruik van alternatieve behandelingen in de ablatiegroep dan in de antiaritmiegroep (3,3% versus 16,4%; RR 0,21 met 95% BI van 0,13 tot 0,35; $p < 0,001$; $I^2=6\%$; N=6); het percentage katheterablaties na randomisatie is in elke groep gelijk (14% versus 16,4%; RR 0,54 met 95% BI van 0,189 tot 1,65; $p=0,28$; $I^2=91\%$; N=6)
 - sterfte wordt gerapporteerd in 5 studies; 4 studies melden geen sterfgevallen; de mortaliteit is laag, zonder statistisch significant verschil tussen de groepen (0,5% versus 0,7%; RR 0,76 met 95% BI 0,17 tot 3,34; $p=0,72$); in de katheterablatiegroep is er 1 sterfgeval door een CVA na de ingreep (0,1%)
 - de belangrijkste complicaties bij ablatie zijn pericardiale effusie (1,3%), pulmonaal-veneuze stenose (zeldzaam en matig ernstig) (0,6%)
 - geen complicaties als gevolg van de anesthesie of de ontwikkeling van een oesotracheale fistel geobserveerd
 - bradycardie is de meest voorkomende bijwerking in de antiaritmiegroep (1,1%)

- ten slotte zijn er meer ernstige ongewenste gebeurtenissen in de katheterablatiegroep, maar dit was niet statistisch significant: 4,2% versus 2,8%; RR 1,52 met 95% BI van 0,81 tot 2,85; $p=0,19$.

Besluit van de auteurs

Uit deze meta-analyse van gerandomiseerde studies die katheterablatie vergeleken met antiaritmica bij patiënten met paroxismale voorkamerfibrillatie blijkt dat katheterablatie geassocieerd is met een reductie van het aantal nieuwe voorkameraritmieën en ziekenhuisopnames, maar zonder verschil op het vlak van majeure ongewenste effecten.

Financiering van de studie

Financiering niet gemeld.

Belangenconflict van de auteurs

De auteurs van deze publicatie hebben heel wat belangenconflicten aangezien ze van verschillende bedrijven subsidies ontvingen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Twee onderzoekers doorzochten de literatuur onafhankelijk van elkaar. Ze zochten in verschillende databanken en selecteerden de studies volgens de PRISMA-richtlijnen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) voor systematische reviews en meta-analyses. Ze beoordeelden ook de kwaliteit van elke studie met behulp van de Cochrane Risk of Bias (RoB) tool. Volgens de auteurs hadden de studies een laag risico van selectie- en attrition bias, een hoog risico van performance bias en een onzeker risico van detectiebias als gevolg van de opheffing van de blinding en de open-labelopzet. Ze oordeelden bovendien dat het risico van rapporteringsbias onduidelijk was voor de rapportering van symptomatische voorkameraritmieën en laag voor de rest van de uitkomstmaten. Alle studies waren open-label, pasten een intention-to-treatanalyse toe en lieten toe om van ablatie over te schakelen naar de medicamenteuze behandeling of omgekeerd bij patiënten bij wie de initiële behandeling faalde.

De follow-up van de studies bedroeg tussen 12 en 24 maanden. Sensitiviteitsanalyses werden uitgevoerd zonder wijziging van de waargenomen resultaten. De selectie hield alleen rekening met Engelstalige studies, wat tot bias kon leiden. Het risico van publicatiebias werd echter niet beoordeeld.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze systematische review met meta-analyse pleiten in het voordeel van katheterablatie. Extrapolatie van de resultaten naar de algemene populatie van patiënten met paroxismale voorkamerfibrillatie is moeilijk: de studiepopulatie was relatief jong met weinig comorbiditeit (dit wil zeggen: relatief normaal hart, geen verlaagde ejectiefraction, relatief behouden grootte van de voorkamer). Het gebrek aan standaardisatie in de methoden om recidief aritmie tijdens de follow-up op te sporen, leidt tot heterogeniteit tussen de verschillende studies. De auteurs erkennen dat de geselecteerde studies een hoog risico van performance bias inhouden. Het feit dat de gerandomiseerde studies niet dubbelblind waren, verzwakt ook de waargenomen resultaten.

We moeten opmerken dat in de medicatiegroep alle geneesmiddelen op één hoop werden gegooid en men geen rekening hield met de bestaande farmaceutische evolutie. Verder en grondiger onderzoek is nodig om te bepalen welke katheterablatietechniek het meest doeltreffend is (cryoablatie, radiofrequentie-ablatie, pulmonaal-veneuze isolatie, enzovoort).

Katheterablatie blijft een invasieve ingreep met risico's van complicaties. Het percentage ongewenste effecten werd in deze meta-analyse op 4,2% geschat, tegenover 2,8% in de antiaritmiegroep. We moeten ook opmerken dat de ongewenste effecten van katheterablatie zeer snel na de ingreep optreden, in tegenstelling tot de behandeling met geneesmiddelen die zich over verschillende jaren spreidt. Ten slotte moet worden opgemerkt dat de prestaties op lange termijn van de verschillende

katheterablatietechnieken in deze systematische review niet zijn bestudeerd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De praktijkrichtlijn van de European Society of Cardiology (ESC), ontwikkeld in samenwerking met de European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) stelt dat katheterablatie met pulmonaal-veneuze isolatie moet/mag worden overwogen als standaardbehandeling voor ritmecontrole met als doel de symptomen te verbeteren van geselecteerde patiënten met ofwel episoden van paroxismale voorkamerfibrillatie (IIa) of persisterende voorkamerfibrillatie zonder belangrijke risicofactoren voor recidief van voorkamerfibrillatie. En dit als alternatief voor antiaritmica klasse I of III, rekening houdend met de keuze van de patiënt, de voordelen en risico's (IIb) (5).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse gebaseerd op open-label gerandomiseerde studies met methodologische beperkingen toont dat katheterablatie als initiële behandeling voor paroxismale voorkamerfibrillatie, in vergelijking met antiaritmica, geassocieerd is met een reductie van recidief voorkameraritmieën en ziekenhuisopnames, zonder verschil op het vlak van majeure ongewenste effecten. Verder onderzoek is nodig.

Referenties

1. Delmotte P. Paroxismale voorkamerfibrillatie: radiofrequentieablatie versus antiaritmica, Minerva Duiding 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. Nounes De Susa A . Kwaliteit van leven en symptomatische voorkamerfibrillatie: katheterablatie of medicamenteuze behandeling? *Minerva* 2020;19(1):6-9.
4. 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
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, 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;42:373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
6. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Cardiol* 2021;6:697-705. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0852