



Stoppen of doorgaan met antistolling na een ablatiebehandeling voor voorkamerfibrillatie?

Referentie

Kim D, Shim J, Choi EK, et al. Long-term anticoagulation discontinuation after catheter ablation for atrial fibrillation: the ALONE-AF randomized clinical trial JAMA 2025;334:1246-54. DOI: 10.1001/jama.2025.14679

Duiding

Véronique Goncette, pharmacien hospitalier clinicien, Centre Hospitalier Universitaire de Liège
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is het verschil tussen stoppen of verderzetten van orale antistolling in het verminderen van de kans op beroerte, systemische embolie of ernstige bloeding na 2 jaar bij volwassen patiënten die een katheterablatie voor voorkamerfibrillatie ondergingen zonder recidief na minstens een jaar opvolging en die minstens één trombo-embolische risicofactor hebben?

Achtergrond

Voorkamerfibrillatie (VKF) gaat gepaard met een verhoogd risico van beroerte (1). Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's) zijn de eerstekeusbehandeling ter voorkoming van trombo-embolische gebeurtenissen, maar gaan ook gepaard met een niet te verwaarlozen bloedingsrisico (2). Katheterablatie voor VKF wordt op grote schaal toegepast. Hoewel deze ingreep de last van aritmie aanzienlijk vermindert en de levenskwaliteit verbetert, hebben gerandomiseerde studies geen significante vermindering van het risico van beroerte of mortaliteit aangetoond in vergelijking met een medicamenteuze behandeling (3,4). De in Minerva gepubliceerde duidingen bevestigen deze bevindingen en tonen wel een vermindering van het aantal recidieven van aritmie en hospitalisaties, echter zonder effect op het aantal ernstige ongewenste gebeurtenissen. De studies kampen bovendien met methodologische beperkingen (5-7). Een recente meta-analyse suggereert met katheterablatie versus medicamenteuze behandeling een afname van het risico van ischemische beroerte na meer dan 30 dagen (RR 0,63 met 95% BI van 0,43 tot 0,92), maar op korte termijn ziet men een duidelijke toename (RR 6,81 met 95% BI van 1,56 tot 29,8), waardoor het globale voordeel op vlak van beroerte statistisch niet significant blijft (8). De huidige richtlijnen bevelen aan om na ablatie de antistolling verder te zetten op basis van het trombo-embolische risico (volgens de CHA2-DS2-VASc-score) en dat ongeacht het behoud van het sinusritme (2,9,10). Aangezien deze aanbeveling voornamelijk op observationele gegevens is gebaseerd, blijft het onduidelijk of antistolling moet worden gestopt of verdergezet. In deze context zou de door ons geselecteerde gerandomiseerde gecontroleerde ALONE-AF-studie een hoger niveau van bewijs moeten opleveren (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van patiënten in 18 ziekenhuizen in Zuid-Korea, tussen 28/07/2020 en 09/03/2023
- inclusiecriteria:
 - leeftijd tussen 19 en 80 jaar
 - voorgeschiedenis van voorkamerfibrillatie waarvoor katheterablatie ondergaan

- geen recidief atriale aritmie meer dan 1 jaar na ablatie; recidief werd gedefinieerd als een episode van minstens 30 seconden voorkamerfibrillatie, voorkamerflutter, atriale tachycardie tijdens minstens 2 holterregistraties van 24 tot 72 uur, waarvan minstens één uitgevoerd binnen de 2 maanden voor de inclusie
- gemiddeld of hoog trombo-embolisch risico, gedefinieerd als CHA2-DS2-VASc-score >1 bij mannen of CHA2-DS2-VASc-score > 2 bij vrouwen
- exclusiecriteria:
 - ernstige lever-/nierziekte
 - verplichte indicatie voor antistolling
 - significante structurele hartziekte
 - actieve kanker
 - zwangerschap of borstvoeding
 - levensverwachting <1 jaar
 - onmogelijkheid om toestemming te geven
- uiteindelijke inclusie van 840 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar; 75,1% mannen, 24,9% vrouwen; 67,6% met paroxysmale VKF; gemiddelde CHA2-DS2-VASc: 2,1; gemiddelde HAS-BLED: 1,8; ongeveer 70% had hypertensie, 25 tot 30% dyslipidemie, 16 tot 21% diabetes mellitus, 15% hartfalen, 1 tot 2,5% chronische nierinsufficiëntie, 5% had een CVA of TIA doorgemaakt, 1 tot 2% een myocardinfarct en 1 tot 2,5% had perifere vaatlijden.

Studieopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde superioriteitsstudie

- interventie: stopzetten van de direct werkende orale antistollingsmiddelen (DOAC) na randomisatie
- controle: verderzetten van DOAC; patiënten kregen voornamelijk apixaban 5 mg 2x/dag (of 2,5 mg 2x/dag indien aan 2 van de 3 volgende criteria voor dosisaanpassing werd voldaan: leeftijd >80 jaar, gewicht <60 kg, serumcreatininegehalte >1,5 mg/dl) of rivaroxaban 20 mg 1x/dag (of 15 mg 1x/dag afhankelijk van de nierfunctie)
- follow-up: ECG bij elk bezoek en holterregistratie 24-72 uur om de 6 maanden, aanvullende monitoring bij symptomen; bij recidief werd DOAC herstart.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van beroerte + systemische embolie + ernstige bloeding na 2 jaar
- secundaire uitkomstmaten:
 - afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat: beroerte (ischemisch of hemorragisch), systemische embolie, ernstige bloeding
 - transiënte ischemische aanval (TIA)
 - klinisch relevante maar niet-ernstige bloedingen
 - myocardinfarct
 - mortaliteit door alle oorzaken
 - hospitalisaties door alle oorzaken.
- intention to treat analyse.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: minder voorkomen van het samengestelde eindpunt van CVA, systemische embolie en ernstige bloeding na 2 jaar in de groep die DOAC had stopgezet versus de groep die DOAC had verder ingenomen (*zie tabel*)
- van de secundaire uitkomstmaten: in de groep die DOAC had stopgezet versus de groep die DOAC verder had ingenomen waren er na 2 jaar minder ernstige bloedingen, zonder verschil in ischemisch CVA of systemische embolie, hemorragisch CVA, TIA, klinisch relevante maar niet-ernstige bloedingen (*zie tabel*)

Tabel. Resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten tussen de groep die DOAC stopzette en de groep die DOAC verderzette met absoluut verschil (95% BI) tussen beide groepen

Primaire uitkomstmaat	Groep 'Stopzetting van DOAC'	Groep 'Verderzetting van DOAC'	Absoluut verschil
CVA + systemische embolie + ernstige bloeding na 2 jaar	0,3%	2,2%	-1,9% (95% BI van -3,5 tot -0,3 ; p=0,02)

Secundaire uitkomstmaat	Groep 'Stopzetting van DOAC'	Groep 'Voortzetting van DOAC'	Absoluut verschil
Ischemisch CVA of systemische embolie	0,3%	0,8%	-0,5% (95% BI van -1,6 tot 0,6 ;NS)
Hemorragisch CVA	0%	0,6%	-0,6% (95% BI -1,3 tot 0,2 ;NS)
Ernstige bloeding	0%	1,4%	-1,4% (95% BI van -2,6 tot -0,2 ; p=0,03)
TIA	0,6%	0%	+0,6% (95% BI van -0,2 tot 1,3 ;NS)
Klinisch relevante maar niet-ernstige bloedingen	1,4%	1,9%	-0,5% (95% BI van -2,4 tot 1,4 ;NS)
Myocardinfarct	0%	0%	/
Mortaliteit door alle oorzaken	0%	0%	/
Hospitalisaties door alle oorzaken	8,3%	10,0%	-1,7% (95% BI van -5,8 tot 2,5 ;NS)

Legende : NS=statistisch niet significant

Besluit van de auteurs

Bij patiënten zonder gedocumenteerd recidief van voorkamerfibrillatie na kathederablatie voor voorkamerfibrillatie vermindert het stopzetten in vergelijking met het verderzetten van orale antistolling het risico van een samengesteld eindpunt bestaande uit beroerte, systemische embolie en ernstige bloeding.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door Zuid-Koreaanse overheidssubsidies en met steun van de industrie (Samjin Pharmaceutical).

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs hebben honoraria/financiering ontvangen van verschillende bedrijven.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie heeft een aantal belangrijke methodologische sterktes. Het betreft een gerandomiseerde studie binnen een studiedomein waarvoor er alleen observationele cohortstudies beschikbaar waren en hoger bewijs uit gerandomiseerde studies ontbrak. De randomisatie is correct uitgevoerd en het risico op selectiebias is daarom klein. Het multicenter karakter (met 18 onderzochte centra) wijst op een brede rekrutering. Maar, de populatie is wel streng geselecteerd, waarbij een gedocumenteerde afwezigheid van recidief van aritmie bevestigd moest worden door herhaaldelijke holterregistraties en electrocardiogrammen (ECG). Het gebruik van een samengesteld eindpunt dat zowel trombo-

embolische (beroerte, systemische embolie) als hemorragische gebeurtenissen (ernstige bloedingen) omvat, weerspiegelt de reële baten-risicoverhouding van antistolling en is daarom een juiste keuze van de onderzoekers. Het percentage patiënten dat bij de follow-up uitviel, is beperkt tot ongeveer 10% en gelijk in beide groepen. Toch moeten enkele methodologische beperkingen benadrukt worden. Zo is de studie open-label uitgevoerd. Dat kan detectiebias geïntroduceerd hebben, maar door de blinding van de effectbeoordelaars zal het risico hierop uiteindelijk beperkt zijn. De follow-upduur van 2 jaar kan onvoldoende zijn om late trombo-embolische gebeurtenissen te detecteren. Ablatie vermindert namelijk het aantal recidieven van voorkamerfibrillatie zonder deze volledig te elimineren, waardoor er een restrisico blijft bestaan dat zich op langere termijn kan manifesteren (12). Ook ritmemonitoring gebaseerd op intermitterende holterregistraties van 1 tot 3 dagen om de 6 maanden, is minder gevoelig dan continue monitoring en kan tot onderdetectie van asymptomatische recidieven geleid hebben. Er zijn dus mogelijk episodes van voorkamerfibrillatie gemist, terwijl we weten dat zelfs korte episodes het trombo-embolische risico kunnen verhogen (12).

Beoordeling van de resultaten

De resultaten tonen een absolute vermindering van 1,9% van het samengestelde eindpunt (0,3% versus 2,2%), vooral toe te schrijven aan een vermindering van ernstige bloedingen (0% versus 1,4%) zonder waarneembare toename van het trombo-embolische risico (0,3% versus 0,8%). Dat duidt vooral op een voordeel op vlak van veiligheid zonder toename van het trombo-embolische risico. Deze resultaten komen overeen met die van een meta-analyse van eerdere observationele studies die suggereren dat het staken van antistolling na een succesvolle ablatie veilig zou kunnen zijn bij geselecteerde patiënten, en dat met een statistisch significante vermindering van ernstige bloedingen (OR ~ 0,18–0,23) zonder significante toename van trombo-embolische gebeurtenissen (13,14).

De bestudeerde populatie lijkt over het algemeen consistent met de klinische vraag. De patiënten zijn relatief jong (gemiddelde leeftijd van 64 jaar), hebben een lage aritmieelast en een matig trombo-embolisch risico (gemiddelde CHA₂-DS₂-VASc-score van 2,1). Het gaat dus om een populatie waarbij het stopzetten van de DOAC klinisch overwogen kan worden. Deze populatie is echter niet representatief voor de meerderheid van de patiënten in de eerstelijnszorg met een hoger trombo-embolisch risico (CHA₂-DS₂-VASc ≥4, persisterende voorkamerfibrillatie, gevorderde hartinsufficiëntie, ...). De verderzetting van DOAC na ablatie voor VKF, afhankelijk van het trombo-embolisch risico, is wel in overeenstemming met de huidige aanbevelingen van de ESC en ACC/AHA/ACCP/HRS (2,9). Tot slot moeten we nog benadrukken dat het uitsluitend gaat om een Aziatische populatie, wat mogelijk ook de extrapolatie bemoeilijkt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de ESC-aanbevelingen (2024) voor voorkamerfibrillatie moet de verderzetting van antistolling na katheterablatie voor voorkamerfibrillatie worden bepaald door het individuele trombo-embolische risico, beoordeeld aan de hand van de CHA₂-DS₂-VASc-score en onafhankelijk van het succes van de ingreep zelf. Antistolling moet bij alle patiënten gedurende ten minste 2 maanden worden voortgezet (9). De aanbevelingen van de ACC/AHA/ACCP/HRS (2023) gaan in dezelfde richting en geven aan dat de voortzetting op lange termijn moet worden bepaald door het risico op een beroerte (2). De internationale consensus van de EHRA (2024) benadrukt eveneens dat antistolling na de postprocedurele periode gebaseerd moet zijn op het embolische profiel en dat elke bespreking over een mogelijke stopzetting van de antistolling langdurige ritmemonitoring vereist om recidieven tijdig op te sporen (10).

Besluit van Minerva

Deze multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat bij geselecteerde patiënten, zonder recidief van voorkamerfibrillatie meer dan een jaar na katheterablatie en met een matig trombo-embolisch risico, het stopzetten van de antistolling in vergelijking met het verderzetten ervan, na 2 jaar leidt tot een significante daling van het risico op een samengesteld eindpunt van beroerte, systemische embolie en ernstige bloeding. Dat voordeel wordt voornamelijk bepaald door een afname

van ernstige bloedingen, zonder aantoonbare toename van ischemische gebeurtenissen. Deze studie is van goede methodologische kwaliteit dankzij een correcte randomisering en blindering van effectbeoordelaars. De zeer geselecteerde populatie beperkt wel de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Referenties

1. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:353-61. DOI: 10.1056/NEJMcp2023658
2. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149:e1-e156. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193
3. 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
4. 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
5. Nunes de Sousa A. Kwaliteit van leven en symptomatische voorkamerfibrillatie: katheterablatie of medicamenteuze behandeling? *Minerva* 2020;19(1):6-9. Duiding van 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
6. Chevalier P. Katheterablatie voor voorkamerfibrillatie met hartinsufficiëntie? *Minerva Duiding* 15/04/2019. Duiding van 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
7. Lanssen M. Beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid van katheterablatie versus antiaritmica als initiële behandeling voor paroxismale voorkamerfibrillatie. *Minerva Duiding* 20/04/2022. Duiding van Turagam MK, Muskantow 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
8. Montane B, Zhang S, Wolfe JD, et al. Catheter and surgical ablation for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2025;178:1138-49. DOI: 10.7326/ANNALS-25-00253
9. Van Gelder IC, Kotecha D, Rienstra M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314-414. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176
10. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2024;26:1-107. DOI: 10.1093/europace/eaue043
11. Kim D, Shim J, Choi EK, et al. Long-term anticoagulation discontinuation after catheter ablation for atrial fibrillation: the ALONE-AF randomized clinical trial *JAMA* 2025;334:1246-54. DOI: 10.1001/jama.2025.14679
12. Verma A, Birnie DH, Jiang C, et al. Antithrombotic therapy after successful catheter ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2025;323-32. DOI: 10.1056/nejmoa2509688
13. Wang X, Li M, Wang X, Zhang Z. It can be safe to discontinue oral anticoagulants after successful atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Med (United States)* 2023;102:E35518. DOI: 10.1097/MD.00000000000035518
14. Liu XH, Xu Q, Luo T, Zhang L, Liu HJ. Discontinuation of oral anticoagulation therapy after successful atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2021;16:1-11. DOI: 10.1371/journal.pone.0253709