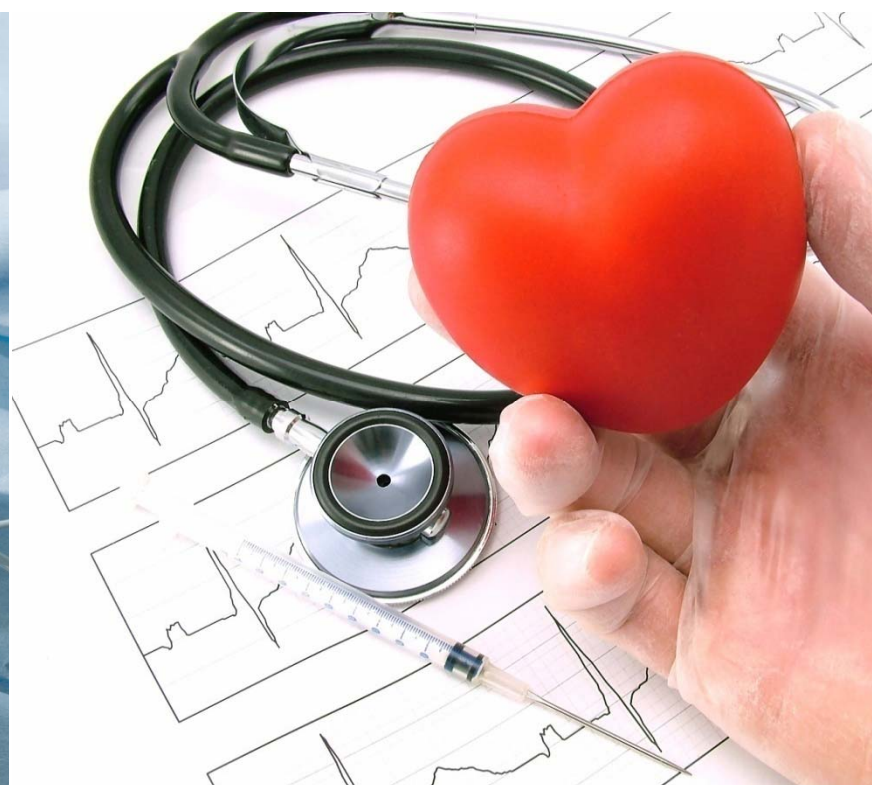
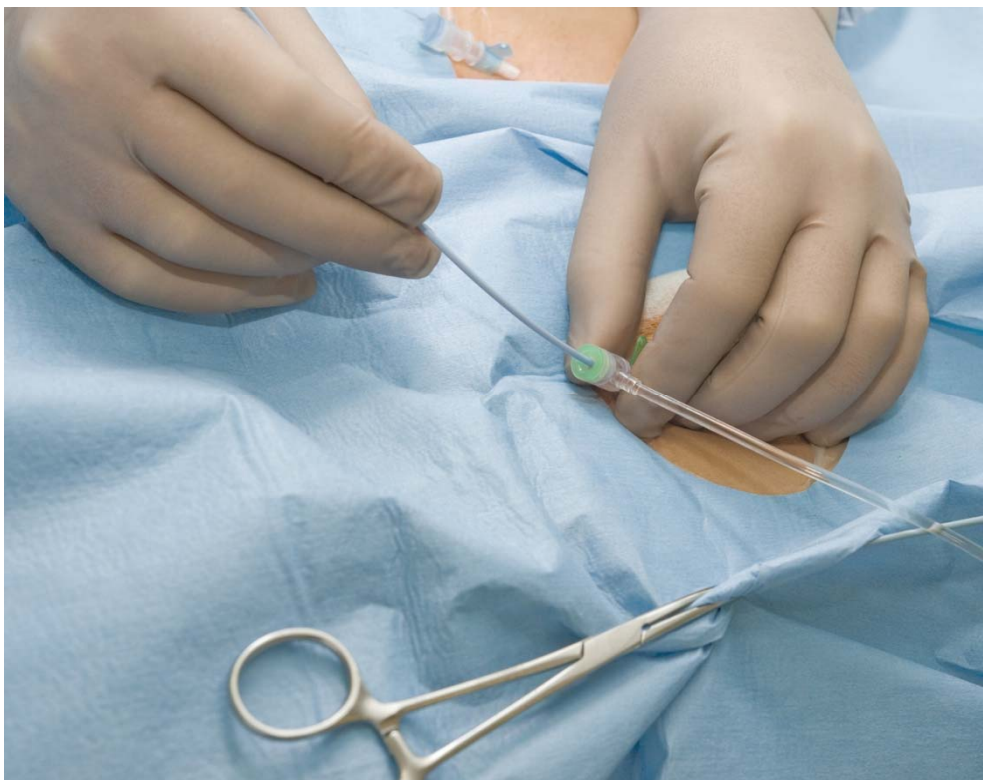


# KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE

## SYNTHESE





# KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE

## SYNTHESE

HANS VAN BRABANDT, MATTIAS NEYT, CARL DEVOS





## ■ VOORWOORD

In het voorwoord van het rapport over de pacemakertherapie voor bradycardie in België hadden we het over het onmiddellijk, “soms miraculeus” klinisch resultaat, met klachten die prompt verdwenen. Een geslaagde katheter-ablatie bij een patiënt die herhaaldelijk of voortdurend last heeft van hartritmestoornissen door voorkamerfibrillatie is het een beetje hetzelfde verhaal. Dit is het soort ingrepen dat zowel artsen als patiënten altijd zal begeisteren. Het is alsof je je hortende, sputterende wagen naar de garage brengt, en hem een dag of twee later met lekker ronkende motor terug naar huis mag rijden. Geen psychosomatische toestanden, geen gedoe met therapietrouw, maar geneeskunde als een mechanistisch gebeuren, met full control.

Als de ingreep slaagt is het inderdaad prachtig, en een sterk staaltje vernuft, handigheid en spitstechnologie. En zeker als het resultaat blijvend is, en de patiënt niet langer permanent anti-aritmica moet slikken. Als een eenmalige, weliswaar dure ingreep een patiënt voor de rest van het leven klachtenvrij houdt, dan lijkt dit inderdaad een verantwoorde uitgave.

Natuurlijk is geen enkele ingreep 100% doeltreffend. Natuurlijk worden de initieel hooggespannen verwachtingen niet geheel ingelost. Dit hebben we al zo vaak gezien, dat het niemand nog verbaast. De vraag is dus niet *of* er mislukkingen en complicaties optreden, maar *hoe vaak*. En ook hier vinden we maar al te vaak hetzelfde vertrouwde patroon. De initieel gepubliceerde studies zijn positiever dan de latere en de niet gepubliceerde; methodologisch minder sterke studies zijn positiever dan deze van hoge kwaliteit; de cijfers uit de reële, dagelijkse praktijk zijn een stuk slechter dan wat de clinical trials laten geloven. Klassiek is ook dat de techniek reeds ruime ingang vindt zonder dat de lange-termijn-resultaten gekend, laat staan bewezen zijn.

Aan het KCE werd gevraagd om de zaak wat te objectiveren, aan de hand van de (vrij schaarse) literatuur, en de (vrij onnauwkeurige en beperkte) Belgische gegevens. En dan maar hopen dat al deze studie-inspanningen zullen bijdragen tot een sereen en verantwoordelijk debat, voorbij de weinig gedocumenteerde klinische indrukken en de slogan-taal in de media. Wellicht moeten we ook hier geen 100% succes verwachten. Maar dat ligt dan niet aan de vele mensen die ons met hun bijdrage hebben geholpen bij deze studie: de klinische experts, de validatoren, de collega's van het IMA. Naar hun gaat onze oprechte dank.

Jean-Pierre CLOSON  
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS  
Algemeen Directeur



## ■ SYNTHESE

### INHOUDSTAFEL

1.	<b>DOELSTELLINGEN</b> .....	3
2.	<b>INLEIDING</b> .....	3
2.1.	VOORKAMERFIBRILLATIE .....	3
2.2.	ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE .....	4
3.	<b>KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE: BESCHRIJVING VAN DE TECHNIEK</b> ...	4
4.	<b>EFFECTIVITEIT VAN KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE</b> .....	5
4.1.	ONDERZOEK VAN DE LITERATUUR .....	5
4.2.	KLINISCHE EFFECTIVITEIT VAN KATHETER-ABLATIE VAN VKF .....	5
4.3.	RESULTATEN VAN NOG NIET GEPUBLICEEERDE KLINISCHE STUDIES .....	6
5.	<b>VEILIGHEID VAN KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE</b> .....	7
6.	<b>KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE IN BELGIË</b> .....	8
6.1.	INLEIDING .....	8
6.2.	BELGISCHE GEGEVENS .....	8
6.3.	EVALUATIE VAN DE KLINISCHE EFFECTIVITEIT VAN VKF-ABLATIE IN BELGIË .....	9
7.	<b>ECONOMISCHE EVALUATIE VAN KATHETER-ABLATIE</b> .....	12
8.	<b>ORGANISATORISCHE ASPECTEN</b> .....	12
9.	<b>BESLUIT</b> .....	13



## 1. DOELSTELLINGEN

Onderhavig rapport strekt zich tot doel:

- het evalueren van de veiligheid en van de doeltreffendheid van de behandeling van voorkamerfibrillatie met behulp van katheter-ablatie, uitgaande van internationale wetenschappelijke gegevens en evaluaties;
- het evalueren van de Belgische praktijk van katheter-ablatie en van de kosten die ermee gepaard gaan;
- een overzicht te geven van de literatuur met betrekking tot de kosten-effectiviteit van deze techniek.

Het uiteindelijke doel is om aanbevelingen te formuleren die het gebruik van katheter-ablatie van voorkamerfibrillatie in België kunnen optimaliseren.

## 2. INLEIDING

### 2.1. Voorkamerfibrillatie

Voorkamerfibrillatie (VKF) is een frequent voorkomende hartritestoornis (aritmie) die wordt gekenmerkt door een onregelmatige en te snelle hartslag. Onder normale omstandigheden wordt de hartslag gestuurd door een elektrische prikkel die uitgaat van de sinusknop, een groep cellen in de rechterskamer van het hart. Dat normale hartritme noemt men sinusritme. Bij VKF wordt de hartslag niet langer gestuurd door de sinusknop, maar door abnormale prikkels die ontstaan in de wand van de longaders, dicht bij hun uitmonding in de linkerskamer van het hart. VKF kan voorkomen bij mensen zonder hartproblemen, maar komt tevens vaak voor bij mensen met andere aandoeningen zoals hoge bloeddruk, ischemisch hartlijden, hartklepziekten en hartfalen. De prevalentie van VKF neemt met de leeftijd toe. In de bevolkingsgroep van minder dan 50 jaar komt VKF voor bij minder dan 0,5% van de populatie, terwijl VKF bij 5% tot 15% van de tachtigplussers voorkomt.

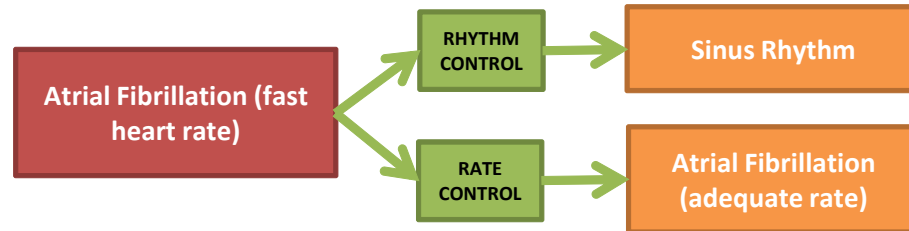
VKF kan zich periodiek voordoen en minuten, uren of enkele dagen aanhouden en dan spontaan verdwijnen om later opnieuw op te duiken. In die gevallen spreekt men van *paroxysmale* VKF. Als de VKF episodes

langer dan 7 dagen duren, spreekt men van *persistente* VKF. Als de VKF langer dan een jaar aanhoudt en er nog steeds wordt geopteerd voor een 'rhythm control' strategie, wordt de VKF *langdurig persistent* genoemd. In een aantal gevallen blijft de aandoening voor altijd bestaan en streeft men bij de behandeling niet langer naar 'rhythm control'. In die gevallen spreekt men van *permanente* VKF.

Sommige patiënten hebben geen klachten wanneer ze VKF ontwikkelen, anderen hebben last van hartkloppingen, kortademigheid of snelle vermoeidheid. In sommige gevallen kan VKF tot hartfalen leiden. De meest gevreesde complicaties van VKF zijn trombo-embolische aandoeningen en inzonderheid beroerte. Een beroerte kan bij VKF-patiënten ontstaan doordat in de linkerskamer bloedklonters worden gevormd, die kunnen loskomen en met het bloed worden meegevoerd naar de hersenen, waar ze een slagader kunnen verstoppen. Dit doet zich vooral voor bij patiënten boven de leeftijd van 65 jaar of bij mensen met een onderliggende hartaandoening. Dergelijke patiënten met hoog risico worden dan ook behandeld met anticoagulantia ("bloedverduunners").

VKF-patiënten krijgen niet enkel anticoagulantia voorgeschreven teneinde trombo-embolische complicaties te voorkomen, maar evenzeer geneesmiddelen die zich op de aritmie zelf richten. Er bestaan twee behandelingsstrategieën: "rhythm control" en "rate control" (Figuur 1). Bij *rhythm control* probeert men de VKF op te heffen zodat een normaal sinusritme wordt verkregen. Dit gebeurt met behulp van antiaritmica zoals flecainide, propafenone, cibenzoline of amiodarone. Bij *rate control* zorgt men ervoor dat de hartfrequentie niet te hoog oploopt, terwijl de VKF wel blijft voortbestaan. Dit gebeurt met bèta-blokkers, digitalis of bepaalde calciumantagonisten. Diverse gerandomiseerde klinische studies hebben aangetoond dat 'rate control' bij de meeste VKF-patiënten volstaat om de symptomen te voorkomen. Bovendien zijn geneesmiddelen die bij 'rate control' worden gebruikt makkelijker hanteerbaar en vertonen ze minder bijwerkingen dan 'rhythm control' middelen. 'Rhythm control' middelen zijn in principe dan ook enkel aangewezen bij patiënten die, ondanks een adequate 'rate control' behandeling, symptomen blijven ontwikkelen.

Figuur 1 – Behandeling van voorkamerfibrillatie



*Bij VKF-patiënten is de hartfrequentie vaak veel te hoog. Indien men opteert voor 'rate control', dan wordt de hartfrequentie onder controle gehouden, terwijl de VKF als dusdanig niet wordt aangepakt. Bij 'rhythm control' streeft men naar het opheffen van de aritmie als zodanig.*

## 2.2. Ablatie van voorkamerfibrillatie

VKF-ablatie is een behandelingsstrategie voor VKF gericht op 'rhythm control'. Hartchirurgen pasten reeds lang deze ingreep toe bij patiënten met VKF die voor een andere hartaandoening werden geopereerd. Bij de oorspronkelijke procedure werden in bepaalde zones van de atria incisies gemaakt, waardoor de elektrische prikkels die nodig zijn om de VKF in te leiden of aan te houden werden afgeblokt. Dankzij een beter inzicht in de pathofysiologie van VKF konden de chirurgische technieken worden bijgesteld en vereenvoudigd. Ook vandaag nog wordt de ingreep toegepast via thoracoscopie op een kloppend hart.

Samen met de voortgang die op het vlak van chirurgische ablatie werd geboekt, ontwikkelden elektrofysiologen minder invasieve kathetergebaseerde benaderingen met hetzelfde doel voor ogen: met name het onderbreken van de elektrische prikkels die bij VKF een rol spelen.

In onderhavig rapport wordt verder ingegaan op katheter-ablatie, en chirurgische ablatie komt niet verder aan bod.

## 3. KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE: BESCHRIJVING VAN DE TECHNIEK

Bij katheter-ablatie van VKF worden een of meerdere katheters in de linkervorkamer ingebracht. Deze worden langs een ader in het hart gebracht en komen met een punctie doorheen het interatriale septum onder radioscopische controle in de linkervorkamer terecht (Figuur 2). De ingreep kan meerdere uren in beslag nemen. Daarbij is het de bedoeling om het binnenoppervlak van de linkervorkamer rond de uitmonding van de longaders te "verbranden" zodat de elektrische prikkels die uit de longaders komen en de VKF veroorzaken, niet langer worden doorgeleid. De elektrische geleiding kan naderhand soms opnieuw optreden waardoor de ingreep een aantal weken of maanden na de eerste ingreep moet worden overgedaan. Soms moeten (al dan niet bij de tweede of een daaropvolgende ingreep) nog andere zones in de linkervorkamer worden geablateerd om de VKF te genezen.

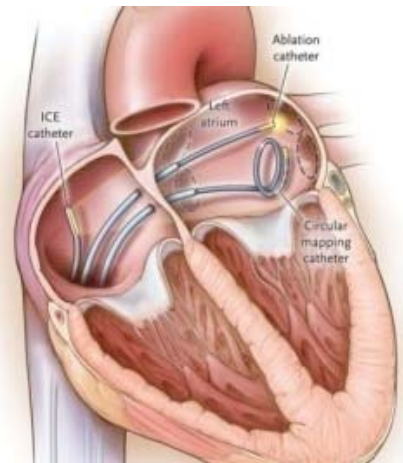
Katheter-ablatie van VKF is een complexe ingreep die onder radioscopische controle en over het algemeen ook onder algemene anesthesie wordt uitgevoerd. Doordat een of meer katheters via de aders in het hart worden ingevoerd en dat het interatriale septum moet worden gepenetreerd om de linkervorkamer te bereiken, is de ingreep niet vrij van risico's en vergt zij heel wat expertise van de elektrofysioloog.

Er zijn op de Europese markt verschillende soorten van ablatiekatheters beschikbaar, waarbij diverse energievormen worden gebruikt om de ablatie uit te voeren. De meest gebruikte fysische principes zijn radiofrequentiestromen en bevriezing (cryoablatie), maar er bestaan ook technieken waarbij laserstralen of ultratonen als energiebron worden aangewend.





Figuur 2 – Plaatsing van de katheters in het hart bij katheter-ablatie



ICE: intracardiale echografie. Bron: Wazni, *New England Journal of Medicine*, 2011, 365 (24):2296-304.

## 4. EFFECTIVITEIT VAN KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE

### 4.1. Onderzoek van de literatuur

We verrichtten een systematische literatuurzoektocht om een antwoord te vinden op de vraag: "Wat is het effect van katheter-ablatie in vergelijking met een medicale behandeling op de symptomen, de levenskwaliteit, het optreden van complicaties en de overleving van patiënten met voorkamerfibrillatie?" We vonden ter zake 9 gerandomiseerde klinische studies (RCT's) die gepubliceerd werden tussen 2003 en 2011.

We vonden tevens twee recente systematische reviews en drie recente HTA rapporten (HTA - *Health Technology Assessment*) uit Canada, de Verenigde Staten en Zweden. Ze omvatten dezelfde belangrijkste RCT's uit onze zoektocht.

### 4.2. Klinische effectiviteit van katheter-ablatie van VKF

In de gepubliceerde RCT's werden 971 patiënten met therapieresistente VKF gerandomiseerd tussen katheter-ablatie en medicale therapie. Hun gemiddelde leeftijd lag tussen 51 en 62 jaar. Op een na werd bij de medicale behandeling in de controlegroep gebruik gemaakt van een antiaritmicum, terwijl in een studie de geneesmiddelenbehandeling gericht was op 'rate control'. Het waren stuk voor stuk ongeblindeerde en relatief kleine studies (n=30 tot 198), waarbij radiofrequentiestromen als energiebron werden gebruikt.

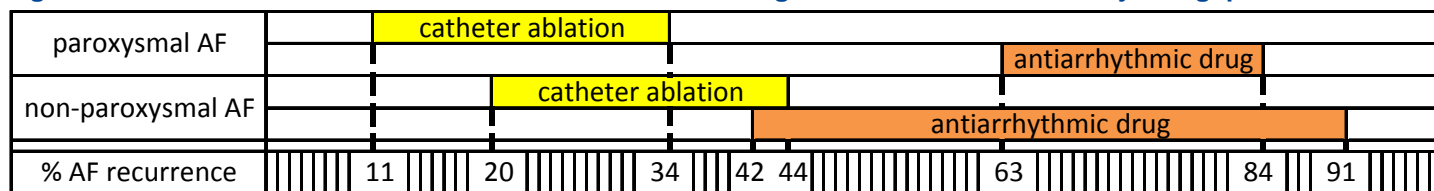
Deze studies onderling vergelijken is moeilijk omdat ze betrekking hebben op verschillende patiëntprofielen, ablatietechnieken en definitie van eindpunten. Bovendien stond men in bepaalde studies cross-over van patiënten tussen de studiearmen, of het verrichtten van een tweede poging tot ablatie, toe. In de meeste van deze RCT's bestond het primaire eindpunt erin om het heroptreden van (symptomatische of elektrocardiografische) VKF na te gaan. Meestal bedroeg de follow-up duur 1 jaar, wat te kort is om het effect op harde eindpunten, zoals beroerte of overlijden, te beoordelen.



Omwille van de klinische heterogeniteit tussen de RCT's leek het bundelen van de resultaten in een meta-analyse ons niet opportuun.

De RCT's toonden aan dat bij 11% tot 44% van de patiënten die werden geablateerd na verloop van een jaar een recidief VKF optrad, tegenover bij 42% tot 91% van de patiënten die met een antiaritmicum werden behandeld (Figuur 3). De recidiefkans na katheter-ablatie lag lager bij patiënten met paroxysmale VKF (11% tot 34%) dan bij patiënten met niet-paroxysmale VKF (20% tot 44%).

**Figuur 3 – Recidief VKF na katheter-ablatie en na behandeling met een antiaritmicum blijktens gepubliceerde RCT's.**



Schaal van 0% tot 100%; VKF recidief uitgedrukt in % binnen het jaar na ablatie, rekening houdende met een blanking periode van 1 tot 3 maanden. In een aantal studies was cross-over van de ene naar de andere studiegroep toegestaan.

Wat de lange termijn effecten van katheter-ablatie betreft, waren we genoodzaakt ons te baseren op observationele studies, die echter omwille van hun inherente methodologische beperkingen, minder betrouwbaar zijn. Ook deze studies tonen een grote variabiliteit wat betreft het gerapporteerde succes van katheter-ablatie. Wanneer we kijken naar de grotere studies met patiënten met paroxysmale VKF, dan schommelen de recidiefcijfers van 22% tot 53% binnen een periode van vijf jaar na een enkele ablatie en zonder bijkomend gebruik van enig antiaritmicum. Bij patiënten die voor een niet-paroxysmale VKF worden behandeld, ligt dat cijfer tussen 33% en 71%.

Gegevens uit observationele studies suggereren dat de ziekenhuiservaring met katheter-ablatie van VKF onafhankelijk verbonden is met het therapeutisch succes, het optreden van complicaties en heropnames in het ziekenhuis.

Voor het effect van een succesrijke katheter-ablatie op de levenskwaliteit zijn er aanwijzingen dat er ten minste op korte termijn een verbetering is bij patiënten die vooraf uitgesproken VKF-symptomen hadden. Op lange termijn zijn de bewijzen minder duidelijk, omwille van het beperktere aantal patiënten die in de studies zijn opgenomen en de hoger cross-over cijfers.



### 4.3. Resultaten van nog niet gepubliceerde klinische studies

Tijdens onze literatuur zoektocht vielen we op nog een aantal niet-gepubliceerde studies waarin katheter-ablatie werd vergeleken met medische behandelingen. Sommige resultaten ervan waren beschikbaar uit congresverslagen (zie kadertekst). In de uitvoerige tekstversie van onderhavig rapport worden deze studies in detail toegelicht. In deze studies is de impact van katheter-ablatie op VKF recidief veel minder sterk dan in de eerdere studies en dit zowel bij hoog-risico patiënten als bij patiënten met paroxysmale VKF bij wie katheter-ablatie werd toegepast als een eerstelijnsbehandeling (d.w.z. alvorens een behandeling met geneesmiddelen geprobeerd werd).

1. In de STOP-AF studie (*Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation*) wordt cryoablatie (bevriezing) vergeleken met radiofrequentie ablatie.
2. De MANTRA-PAF studie (*Medical Anti-Arrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation*) onderzoekt katheter-ablatie als eerstelijnsbehandeling voor paroxysmale VKF.
3. De RAAFT-2 studie (*Radiofrequency Ablation versus Antiarrhythmic drugs as First-line Treatment of symptomatic atrial fibrillation*) onderzoekt eveneens radiofrequentieablatie als eerstelijnsbehandeling bij paroxysmale VKF.
4. De CABANA pilootstudie (*Catheter Ablation versus Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation*) onderzoekt radiofrequentieablatie bij VKF-patiënten met een groter risico op accidenten in de toekomst dan in de eerdere RCT's.

## 5. VEILIGHEID VAN KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE

Katheter-ablatie van VKF is een complexe ingreep die grote deskundigheid vergt van de interventionele cardioloog. Er worden in 3% van de gevallen ernstige complicaties gerapporteerd waaronder overlijden (0% tot 0,24%), harttamponade (0,78% tot 2,79%) en TIA (Transient Ischaemic Attack - voorbijgaande ischemische aanval) of beroerte (0,22% tot 0,94%). In 5% van de gevallen is er ook een risico op minder ernstige complicaties waarvan een deel echter een opname in het ziekenhuis vergt of chirurgisch moet worden gecorrigeerd.

Patiënten die een katheter-ablatie ondergaan, worden tijdens de interventie langdurig blootgesteld aan röntgenstralen. Er worden stralingsdoses gerapporteerd van 1,10 tot 27,25 millisieverts per ingreep wat overeenstemt met de stralingsdoses van 50 tot 1.350 röntgenonderzoeken van de thorax. Uit die cijfers wordt een maligniteitsrisico afgeleid dat aan de blootstelling aan röntgenstralen kan worden toegeschreven van 0,2 tot 2,1 ‰ per ingreep.

In een aantal nog niet gepubliceerde gerandomiseerde studies werd bij het testen van nieuwe ablatiekatheters een onverwacht hoog complicatiecijfer voor katheter-ablatie van VKF gerapporteerd (zie kaderstukje). Merkwaardig is dat deze al jaren geleden een Europees CE-label toegekend hadden gekregen, terwijl gerandomiseerde tests nu pas de veiligheidsproblemen ervan aan het licht brengen.

1. De TTOP studie (*Tailored Treatment of Permanent Atrial Fibrillation*) onderzocht een speciaal ontworpen radiofrequentiekatheter (*Medtronic Ablation Frontiers Cardiac Ablation System*<sup>®</sup>) waarmee het mogelijk is om in één keer een relatief groot gebied te ableren. Deze katheter verkreeg in december 2006 het Europese CE label. De TTOP studie toonde echter aan dat er een veiligheidsprobleem was met dit soort katheter. Bij 17 op 138 patiënten (12,3%) deden zich ernstige complicaties voor waaronder 1 overlijden, 4 beroertes en 2 gevallen van harttamponade.



2. In de MACPAF studie (*Mesh Ablator Versus Cryoballoon Pulmonary Vein Ablation of Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation*) werd cryoablatie vergeleken met een bijzonder type radiofrequentiekatheter, de Bard Mesh Ablator®, die al sinds 2006 een CE label heeft. De studie werd vroegtijdig beëindigd omdat van de 15 patiënten die met de Mesh ablator waren behandeld, er geen enkele succesvol was.
3. In 2010 werden de resultaten van een Duitse studie gepubliceerd waarbij de ablatie met ultrasound (High Intensity Focused Ultrasound of HIFU (ProRhythm Inc.)) werd verricht met behulp van een instrument dat al in 2005 een CE label had verkregen. De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat er zich bij 8 van 28 patiënten (28,6%) ernstige complicaties voordeden, waaronder 2 sterfgevallen en 1 beroerte.

Een kritische noot dient te worden geplaatst bij het feit dat in RCT's een hoog aantal cross-overs optrad van patiënten die initieel toegewezen waren aan een medische behandeling maar in de loop van de studie overstapten naar katheter-ablatie. In een studie maakte 77% van de patiënten in een tijdsspanne van één jaar de overstap naar ablatie. In een andere studie stapten over een periode van 4 jaar alle patiënten die initieel een medische behandeling toegewezen kregen en een recidief VKF ontwikkelden, over naar katheter-ablatie. Cross-over van patiënten van de ene naar de andere studiearm kan het effect van een interventionele procedure doen verwateren, maar kan bij een "intention-to-treat" analyse tevens een verschil in optreden van ongewenste voorvallen verdoezelen. Dit is niet zonder belang wanneer men een invasieve ingreep die gepaard gaat met 3% levensbedreigende complicaties vergelijkt met een behandeling met geneesmiddelen waarbij ernstige ongewenste voorvallen zich slechts zelden voordoen.

## 6. KATHETER-ABLATIE VAN VOORKAMERFIBRILLATIE IN BELGIË

### 6.1. Inleiding

Op 1 november 2007 trad een hervormde elektrofysiologie nomenclatuur in voege die, meer gedetailleerd dan voorheen, een nomenclatuurnummer toekende aan elk type van katheter-ablatie. De nomenclatuur voorzag ook voor het eerst in een forfait voor terugbetaling van het gebruikte materiaal. Het aantal katheter-ablaties van VKF verdubbelde in België van 993 in 2008, tot 2.064 in 2010. In 2008 werd 5,2 miljoen euro gespendeerd aan VKF-ablatie (enkel rekening houdende met elektrofysiologische honoraria + kathetermateriaal). Dit cijfer liep op tot 8,5 miljoen euro in 2009 en tot 12,5 miljoen euro in 2010.

In de periode 2009-2011 werden in 30 Belgische ziekenhuizen minimaal één katheter-ablatie van VKF uitgevoerd. In 2011 waren 18 ziekenhuizen elk goed voor minimaal 50 VKF-ablaties, terwijl er in datzelfde jaar ook 6 instellingen waren die er meer dan 100 uitvoerden.

Om de Belgische praktijk van katheter-ablatie van VKF te kunnen evalueren, extraheerden we uit de database van het Intermutualistisch Agentschap (IMA) informatie over patiënten die tussen 1 november 2007 en 31 december 2008 een katheter-ablatie van VKF ondergingen. We beschikten voor alle patiënten over minstens twee jaar follow-up gegevens, met een gemiddelde observatieperiode van ongeveer 30 maanden.



## 6.2. Belgische gegevens

We identificeerden 830 patiënten (mediane leeftijd 59 jaar; 71,9% mannen) die in de periode van 1 november 2007 tot 31 december 2008 een eerste VKF-ablatie ondergingen. Voor de ablatie volgden 148 (17,8%) van de patiënten een onderhoudsbehandeling met anticoagulantia; na de ablatie waren er dat nog 88 (10,6%). Na de ablatie gebruikte nog 62% van de patiënten minstens tijdelijk een antiaritmicum (amiodarone, flecainide, propafenone of cibenzoline).

84,2% van de patiënten werd behandeld met amiodarone of sotalol of een combinatie van een antiaritmicum met een 'rate control' middel voor ze de eerste keer een ablatie ondergingen. Dit wijst erop dat tot 15,8% van de patiënten een katheter-ablatie ondergingen als eerstelijnsbehandeling van VKF.

134 patiënten (16,0%) ondergingen een tweede ablatie in de loop van het eerst jaar na de indexprocedure. Gedurende een gemiddelde observatieperiode van 30 maanden ondergingen 220 patiënten (26,5%) meer dan één ablatie, wat neerkomt op een gemiddelde van 1,3 ablaties per patiënt.

De kosten voor een katheter-ablatie van VKF vanuit het standpunt van de gezondheidszorgbetaler (overheid en patiënt) bedroegen bij de initiële ingreep gemiddeld € 9.550. De jaarkostprijs voor een VKF-behandeling met 'rate control' en 'rhythm control' middelen bedraagt ongeveer 300 euro.

Uit gegevens van het vrijwillige BeHRA register (waarvan het merendeel van de Belgische centra lid zijn) met betrekking tot 5.546 patiënten over de periode 2008-2011 bleek dat 77% van hen werd behandeld voor paroxysmale VKF en 23% voor niet-paroxysmale VKF.

Het optreden van complicaties na de ablatie kan op basis van de administratieve IMA gegevens niet op betrouwbare wijze worden nagekeken. Het BeHRA register maakte melding van een complicatiecijfer van 2,3% bij een totaal van 5.932 gevallen. Dit cijfer komt overeen met de 2,8% levensbedreigende complicaties die in een recent Europees onderzoek werden gerapporteerd.

## 6.3. Evaluatie van de klinische effectiviteit van VKF-ablatie in België

We beschikten niet over klinische patiëntgegevens die ons zouden toelaten precies te berekenen bij hoeveel patiënten de ablatie succesvol was, d.w.z. het aantal patiënten dat na de ingreep geen VKF meer ontwikkelde. Wel beschikken we over een aantal administratieve gegevens die ons in staat stellen om dit cijfer ruw te schatten.

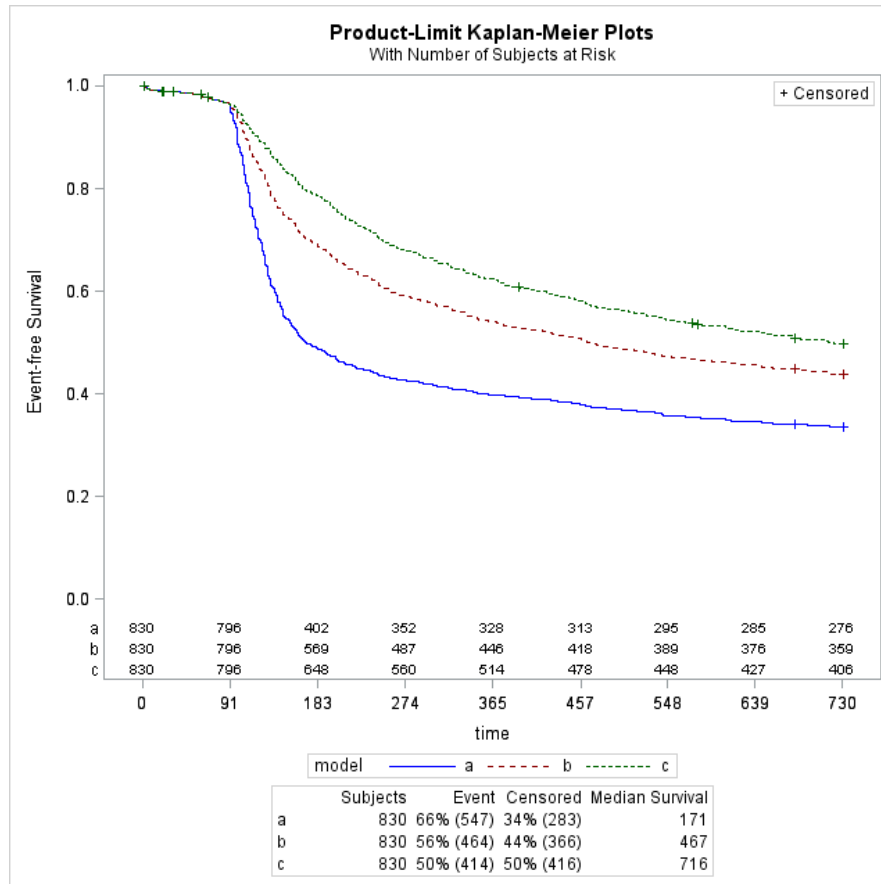
In eerste instantie gingen we ervan uit dat het her-uitvoeren van een ablatie wees op een mislukking van de indexprocedure, omdat we veronderstelden dat een elektrofysioloog niet voor een tweede ingreep zou opteren indien hij er niet van overtuigd was dat de eerste niet succesvol was. In tweede instantie hielden we rekening met een blanking periode van 3 maanden, een tijdsspanne die algemeen wordt aanvaard als de periode waarin het ablatielitteken moet helen en waarin het optreden van een recidief VKF niet wordt beschouwd als een falen van de ingreep. Wanneer na de blanking periode een patiënt een elektrische cardioversie onderging of verder een antiaritmicum voorgeschreven kreeg, gingen we er eveneens vanuit dat dit erop wees dat de indexprocedure gefaald had. Op basis van deze uitgangspunten berekenden we dat na een katheter-ablatie bij 59,8% van de patiënten VKF opnieuw opduikt over het verloop van het eerste jaar. Na twee jaar bedraagt de recidiefkans 65,9%.

Sommige artsen en/of patiënten zouden er kunnen voor opteren om “voor de zekerheid” verder antiaritmica voor te schrijven of in te nemen zelfs al heeft de patiënt geen klachten meer. Er wordt ook door sommige auteurs gesteld dat bepaalde patiënten na een VKF-ablatie beter op antiaritmica reageren, ook al bleken deze voordien niet doeltreffend te zijn. Daarom hielden we rekening met twee extra modellen met een meer optimistische visie ten gunste van ablatie om de recidiefcijfers te evalueren. In het eerste model werd ablatie enkel als niet gelukt beschouwd wanneer we konden aantonen dat het gebruik van de antiaritmica werd opgestart na een geneesmiddelenvrije periode van minimaal 1 maand na de blanking periode. In een tweede model gold de extra geneesmiddelenvrije periode niet voor amiodarone. Beide minder behoudsgezinde modellen resulteerden in een VKF-recidief schatting bij respectievelijk 37,3% en 45,5% van de patiënten. Na twee jaar bedroegen de recidiefcijfers respectievelijk 49,9% en 55,9%.



De Kaplan-Meier time-to-event analyses van bovenvermelde modellen worden weergegeven in Figuur 4.

**Figuur 4 - Kaplan-Meier tijdcurves voor VKF-recidief voor de 3 verschillende modellen**



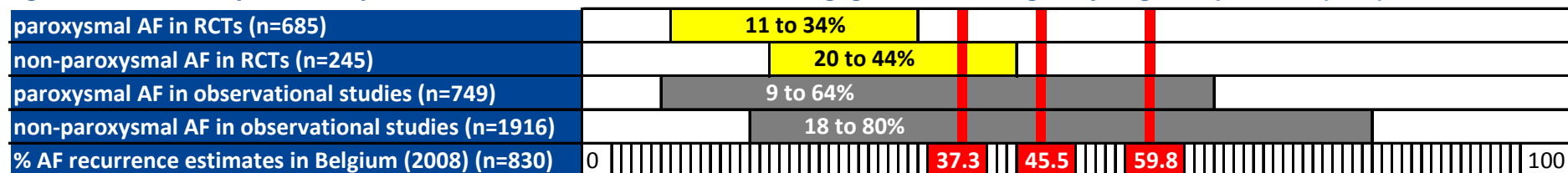
In model a (blauwe onderste lijn) wordt VKF-recidief weerhouden wanneer de ablatie (op om het even welk moment) overgedaan werd, wanneer er na de blanking periode van 3 maanden een cardioversie werd uitgevoerd of antiaritmica

werden toegediend. In model c (groene bovenste lijn) wordt VKF-recidief weerhouden wanneer de ablatie (op om het even welk moment) werd overgedaan, wanneer na de blanking periode van 3 maanden een cardioversie uitgevoerd werd of wanneer er na een geneesmiddelenvrije periode van minimaal een maand na de blanking periode antiaritmica werden voorgeschreven. In model b (rode tussenliggende lijn) geldt de extra geneesmiddelenvrije periode niet voor amiodarone.

De recidiefschattingen na 1 jaar in de Belgische praktijk zoals hierboven uiteengezet worden schematisch voorgesteld in Figuur 5, waar ze worden vergeleken met de recidiefcijfers die gepubliceerd werden in RCT's (uit Figuur 3) en deze die gerapporteerd werden in andere observationele studies.



**Figuur 5 – Korte termijn recidiefcijfers van VKF na katheter-ablatie. Literatuurgegevens en ramingen bij Belgische patiënten (2008).**



Schaal van 0% tot 100%. In sommige RCT's was cross-over toegestaan van patiënten die aanvankelijk medicaal behandeld werden naar de ablatiegroep. De observationele gegevens zijn afkomstig van de systematische review van Viles-Gonzales et al. en omvatten studies met een follow-up van 6 tot 18 maanden (recidief zonder antiaritmica behandeling). Het bundelen van de resultaten van de afzonderlijke studies in een meta-analyse leek ons niet opportuun omwille van de substantiële onderlinge klinische heterogeniteit. De rode verticale balken geven de ramingen weer van VKF-recidief op basis van drie verschillende modellen, een jaar na het uitvoeren van een enkele VKF-ablatie in België in 2008.





## 7. ECONOMISCHE EVALUATIE VAN KATHETER-ABLATIE

Bij onze literatuurzoektocht naar economische evaluaties identificeerden we meerdere analyses. De modellen gaan er doorgaans van uit dat katheter-ablatie leidt tot een vermindering van het aantal beroertes (en zodoende onrechtstreeks tot een daling van de mortaliteit) en/of een lange termijn verbetering van de levenskwaliteit van de patiënt. Er zijn momenteel echter geen sterke bewijzen die deze aannames ondersteunen.

Aannames in de economische modellen gerelateerd aan het gebruik van geneesmiddelen (en de inherente bijwerkingen, impact op de levenskwaliteit en de kosten) lijken eerder optimistisch in vergelijking met wat werd waargenomen in meer recente literatuur en in de Belgische praktijk waar we hebben aangetoond dat het gebruik van antiaritmica na ablatie bijzonder hoog is. Los van de mogelijkheid dat dit al dan niet wijst op het falen of het succes van de ablatie, heeft dit wel een impact op de gezondheidseconomische evaluatie. In de gepubliceerde modellen wordt immers rekening gehouden met het wegvallen van antiaritmica na ablatie en het verdwijnen van de neveneffecten, evenals met de daarmee gepaard gaande kosten.

De impact op de levenskwaliteit is in geen enkele gerandomiseerde studie gemeten met een generisch utiliteitsinstrument. Zodoende heeft men in de modellen gebruik moeten maken van extra aannames om de verbeteringen in levenskwaliteit te vertalen naar utiliteiten, die noodzakelijk zijn voor het uitvoeren van economische evaluaties. Dit zorgt voor nog meer onzekerheid in de analyses. Bovendien werd de impact op de levenskwaliteit gemodelleerd via het (niet aangetoonde) effect op beroerte en via het (te optimistisch) wegvallen van neveneffecten door het gebruik van bepaalde medicatie.

Het ontbreken van goede informatie over de impact op relevante eindpunten zoals levenskwaliteit (gemeten met een utiliteitsinstrument), mortaliteit, beroerte, neveneffecten, enz. houdt in dat het berekenen van de kosten-effectiviteit gepaard gaat met grote onzekerheden. De gemodelleerde aannames zijn bepalend voor het resultaat. Om de kosten-effectiviteit van de ingreep te kunnen beoordelen zijn harde bewijzen voor deze patiëntrelevante eindpunten vereist.

Daarom hebben we beslist om de kosten-effectiviteit van katheter-ablatie van VKF omwille van het gebrek aan harde bewijzen met betrekking tot de resultaten niet te modelleren.





## 8. ORGANISATORISCHE ASPECTEN

Katheter-ablatie is een complexe ingreep die een combinatie van handigheid en beheersing van complexe instrumenten en technologieën vergt en waarbij teamwerk eveneens uitermate belangrijk is. Observationele gegevens suggereren dat ziekenhuiservaring een belangrijke factor is in het resultaat van de ingreep, zowel wat betreft therapeutisch succes als het vermijden van complicaties. Een recent gepubliceerde internationale consensusverklaring kent een klasse IA aanbeveling toe aan katheter-ablatie voor paroxysmale VKF op voorwaarde dat de ingreep "wordt uitgevoerd door een elektrofysioloog die een gepaste opleiding heeft gevolgd en de ingreep uitvoert in een ervaren centrum". Van de 30 centra die in België katheter-ablatie van VKF uitvoeren, zijn er 12 die in 2011 minder dan 50 van dergelijke ingrepen verrichten.

Het is niet duidelijk hoeveel ingrepen jaarlijkse vereist zijn om te worden aanzien als een "ervaren" centrum of als centrum dat een "hoog volume" draait. Ter illustratie: het *European Society of Cardiology's Observational Research Programme* definieert ziekenhuizen met "middelgrote tot grote expertise" als ziekenhuizen waar  $\geq 50$  VKF-ablaties per jaar worden uitgevoerd.

## 9. BESLUIT

Katheter-ablatie van voorkamerfibrillatie is een complexe en dure ingreep. De toepassing ervan neemt in België de laatste jaren snel toe. Zo werden er in 2011 in 30 verschillende centra meer dan 2.100 dergelijke ingrepen uitgevoerd.

Gerandomiseerde klinische studies bij streng geselecteerde patiënten hebben aangetoond dat de kans om een jaar na een radiofrequentieablatie nog vrij te zijn van VKF schommelt tussen 55% en 90%. In ervaren handen is het succes het grootst bij patiënten met een therapie-resistente symptomatische paroxysmale VKF zonder structurele hartaandoening.

Een optimistische raming van de resultaten die bekomen werden bij Belgische patiënten toont aan dat over het verloop van twee jaar na een ablatie de helft van de patiënten hervalt. Die cijfers liggen dus lager dan deze gepubliceerd in RCT's, maar vallen wel binnen de ramingen van VKF recidief uit andere observationele studies.

Bij de Belgische VKF-ablatie populatie leed ongeveer een kwart van de patiënten aan een niet-paroxysmale VKF en tot 15% van de patiënten ondergingen de ablatie zonder dat voorafgaand een behandeling met geneesmiddelen werd geprobeerd. Twaalf van de 30 Belgische centra waar de techniek in 2011 toegepast werd voerden dat jaar minder dan 50 VKF-ablaties uit.

Op basis van observationele gegevens schatten specialisten dat na verloop van het eerste jaar na de ablatie, er zich jaarlijks bij 6 tot 9% van de patiënten opnieuw een VKF voordoet. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de doeltreffendheid van ablatie na verloop van 5 jaar. Evenmin zijn er gegevens beschikbaar met betrekking tot de impact van katheter-ablatie op klinisch relevante eindpunten zoals levenskwaliteit, mortaliteit en beroerte. Er kon daarom geen betrouwbare kosten-effectiviteitsstudie van de ingreep uitgevoerd worden.



De ingreep zelf is ook niet zonder risico. Er dient rekening te worden gehouden met een sterfterisico van 1,5 per duizend en van ernstige, levensbedreigende complicaties zoals harttamponade of beroerte bij 1% tot 3% van de gevallen. Daarbovenop is er tijdens de ingreep een langdurige blootstelling aan röntgenstralen die overeenkomt met 50 tot 1.350 röntgenopnames van de thorax. Dit brengt een risico van kanker dood met zich mee van 0,2 tot 2,1 per duizend ablaties.

Uit een aantal (voorlopig nog niet gepubliceerde) RCT's blijkt dat cryoablatie qua werkzaamheid gelijk kan worden gesteld met radiofrequentieablatie. Verder is het belangrijk op te merken dat, ondanks het feit dat ze reeds een CE label hadden, er ernstige problemen opgedoken zijn met een aantal recent ontwikkelde ablatiekatheters die uiteindelijk ondermaats presteerden, zowel wat betreft hun veiligheid als wat betreft hun werkzaamheid.

De kostprijs van de ingreep bedraagt ongeveer € 10.000. In 2010 werd er 12 miljoen euro uitgegeven aan VKF-ablaties.

In augustus 2012 verscheen een update van de richtlijnen voor de behandeling van VKF van de European Society of Cardiology (ESC). Deze geeft een "Klasse I - niveau A" aanbeveling voor katheter-ablatie bij symptomatische paroxysmale VKF bij therapieresistente patiënten. Dit houdt in dat de ESC de ingreep "sterk aanbeveelt" op basis van "meerdere RCT's of meta-analyses". In datzelfde document geeft de ESC een "Klasse IIa - niveau B" aanbeveling voor katheter-ablatie als eerstelijnsbehandeling bij geselecteerde patiënten, wat inhoudt dat, op basis van gegevens uit "een RCT of grote niet-gerandomiseerde studies", de ingreep "zou moeten worden overwogen". Op basis van onze studie besluiten wij echter dat de werkzaamheid van katheter-ablatie zoals deze werd vastgesteld in de RCT's, tot nog toe niet kon worden gereproduceerd in observationele studies, met inbegrip van onderhavige studie van de Belgische praktijk. Bovendien hebben afgeronde, maar nog niet gepubliceerde, RCT's aangetoond dat ablatie als eerstelijnsbehandeling voor VKF de verwachtingen van de eerdere RCT's evenmin inlossen. Daarom vinden we dat beide recente ESC aanbevelingen onvoldoende wetenschappelijk ondersteund zijn.

Als we bovendien rekening houden met de niet te verwaarlozen risico's van de ingreep zijn we van oordeel dat katheter-ablatie van VKF met de grootste omzichtigheid moet worden ingezet.



## ■ AANBEVELINGEN<sup>a</sup>

### *Aan de Minister, na advies van het Verzekeringscomité.*

- Het KCE beveelt aan om de terugbetaling van katheter-ablatie van voorkamerfibrillatie (VKF) voortaan te beperken tot patiënten met paroxysmale VKF, die weinig of geen structurele hartafwijkingen hebben en bij wie een voorafgaande behandeling met antiaritmica en rate-control farmaca naar het oordeel van de patiënt de symptomen onvoldoende onder controle bracht.
- De katheter-ablatie-praktijk wordt best beperkt tot artsen en centra met voldoende ervaring. Als richtlijn bevelen we aan om deze te limiteren tot centra die in de afgelopen 3 jaar jaarlijks minstens 50 verschillende VKF patiënten met katheter-ablatie behandeld hebben.
- Voor andere vormen van VKF, of als eerstelijns behandeling van elke type VKF, zou katheter-ablatie slechts mogen aangewend worden in het kader van een gerandomiseerde studie.
- Deze aangepaste terugbetaling zou herbekeken moeten worden aan de hand van de resultaten van nieuw onderzoek dat dient te worden uitgevoerd door het College van Geneesheren in samenwerking met de verzekeringsinstellingen. Deze laatste hebben via hun adviserend geneesheren de mogelijkheid om klinische patiëntengegevens op te vragen. Het protocol van deze studie zou moeten gevalideerd worden door het KCE. De doelstelling ervan is een up-to-date inzicht te bekomen in de doeltreffendheid van katheter-ablatie in functie van het profiel van de patiënten, het type VKF, de gebruikte technologie, de gebruikte medicatie voor en na de procedure, de klinische indicatie voor het gebruik van deze medicatie, evenals in de onmiddellijke en laattijdige complicaties van de ingreep.

### *Aan de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie*

- Het KCE beveelt aan om een informatiebrochure op te stellen, in samenwerking met het College van Geneesheren, de Belgian Heart Rhythm Association (BeHRA) en onafhankelijke vertegenwoordigers van patiënten, die de voor- en nadelen van de ingreep aan de patiënt vermeldt. Het moet verplicht worden deze brochure aan de patiënt te geven en de inhoud ervan te bespreken alvorens een beslissing tot katheter-ablatie te nemen.

<sup>a</sup> Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen aan de overheid

***Aan de Europese gezondheidsautoriteiten.***

- Voor katheters en bijhorende apparaten - zoals voor alle innovatieve hoogrisico hulpmiddelen - zouden Europese instanties moeten eisen dat naast gegevens over veiligheid en “performance” van het hulpmiddel, ook de klinische werkzaamheid ervan aangetoond wordt vooraleer dergelijke hulpmiddelen ruime ingang vinden in de dagelijkse praktijk.
- Een betere registratie van RCTs moet nagestreefd worden waarbij tijdig de resultaten op een transparante manier worden gepubliceerd.

***Aanbevelingen voor verder onderzoek.***

- Er zouden RCTs moeten opgezet worden die katheter-ablatie vergelijken met rate control farmaca. Cross-over naar katheter-ablatie zou in de loop van de studie moeten vermeden worden. Informatie over patiëntrelevante eindpunten (mortaliteit, levenskwaliteit gemeten met een nutsinstrument, beroerte en andere neveneffecten) moeten hierbij verzameld worden.





## COLOFON

Titel:	Katheter-ablatie van voorkamerfibrillatie - Synthese
Auteurs:	Hans Van Brabandt, Mattias Neyt, Carl Devos
Externe experts:	Alessandro Cirrincione (Johnson & Johnson AGI Zwitserland), Mattias Duytschaever (AZ Sint Jan Brugge), Patrick Galloo (Socialistische Mutualiteit), Sébastien Knecht (CHU Brugmann, Bruxelles), Georges Mairesse (Cliniques du Sud Luxembourg, Arlon), Karen Moeremans (IMS Health), Stelios Tsintzos (Medtronic), Stijn Van de Velde (CEBAMvzw), Thierry Verbeet (CHU Brugmann), Antonine Wyffels (INAMI – RIZIV)
Externe Validatoren:	Johan De Sutter (UGent), Luc Jordaens (Erasmus MC Rotterdam), Stefan Sauerland and Stefan Lhachimi (Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG) Germany)
Belangenconflict:	Eigenaar van maatschappelijk kapitaal, opties, aandelen of andere financiële instrumenten: Alessandro Cirrincione, Stelios Tsintzos Honoraria of een andere compensatie voor het schrijven van een publicatie of het deelnemen aan de ontwikkeling ervan: Georges Mairesse, Luc Jordaens Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Luc Jordaens Consultancy of andere betaalde dienstverlening voor een organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Alessandro Cirrincione, Antonine Wyffels, Luc Jordaens, Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Georges Mairesse Elke andere directe of indirecte relatie met een producent, verdeler of zorginstelling die zou kunnen opgevat worden als een belangenconflict: Stelios Tsintzos
Layout:	Ine Verhulst

### Disclaimer

- **De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**



Publicatiedatum: 4 januari 2013 (2<sup>nd</sup> print; 1<sup>st</sup> print: 25 september 2012)  
Domein: Health Technology Assessment (HTA)  
MeSH: Atrial fibrillation; Catheter ablation; Technology assessment, biomedical  
NLM classificatie: WG 330  
Taal: Nederlands  
Formaat: Adobe® PDF™ (A4)  
Wettelijk depot: D/2012/10273/57

Copyright De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Van Brabandt H, Neyt M, Devos C. Katheter-ablatie van voorkamerfibrillatie - Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Report 184A. D/2012/10.273/57.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

