

Katheterablation vs. antiarrhythmische Therapie: Ergebnisse der CABANA-Studie

Packer DL 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: 1261–1274

Eine Katheterablation ist ein wirksames Mittel zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus bei Vorhofflimmern (atrial fibrillation, AF). Die Auswirkungen auf die Langzeit-Mortalität und das Schlaganfallrisiko sind jedoch noch nicht ausreichend untersucht. Packer et al. gingen der Frage nach, ob die Katheterablation bei AF in der Verbesserung des langfristigen Therapieverlaufs der konventionellen medikamentösen Therapie überlegen ist.

In die prospektive multizentrische randomisierte CABANA-Studie (Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial) wurden von 2009 – 2016 in 126 Zentren aus 10 Ländern insgesamt 2204 Patientinnen und Patienten mit symptomatischem AF eingeschlossen. Das Lebensalter war entweder ≥ 65 Jahre oder < 65 mit ≥ 1 Schlaganfall-Risikofaktor (z. B. art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Z. n. Schlaganfall, Herzinsuffizienz). Es wurden 2 Gruppen gebildet:

- Gruppe 1 ($n = 1108$) erhielt eine Pulmonal-Venen-Isolation mit zusätzlichen ablativen Techniken nach Ermessen des jeweiligen ärztlichen Personals.
- Gruppe 2 ($n = 1096$) erhielt eine Standard-Therapie zur medikamentösen Rhythmus- und/oder Frequenzkontrolle entsprechend der zeitgleich aktuellen Leitlinien.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus

- Tod jeder Ursache,
- Schlaganfall mit bleibender Behinderung,
- schwerer Blutung oder
- Herzstillstand.

Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Gesamtsterblichkeit, Rezidiv des AF und Ge-

samtsterblichkeit oder Hospitalisierung mit kardiovaskulärer Ursache.

In Gruppe 2 Randomisierte erhielten zunächst eine medikamentöse Frequenzkontrolle; bei deren Erfolglosigkeit wurde auf eine rhythmuskontrollierende Therapie umgestellt. Alle Beteiligten erhielten eine Antikoagulation entsprechend der Leitlinien. Gruppe 1 wurde für mindestens 3 Monate nach Ablation weiter antikoaguliert. Eine Behinderung nach sich ziehender Schlaganfall (einschließlich intrakranieller Blutung) war definiert als eine irreversible körperliche Einschränkung entsprechend einem Rankin-Stroke-Scale-Punktwert von ≥ 2 . Eine schwere Blutung war definiert als hämodynamische Instabilität und Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Gabe von ≥ 3 Blutkonserven.

Von insgesamt 2204 Randomisierten beendeten 89,3 % das vorgegebene Studienprotokoll. Das mediane Alter lag bei 68 Jahren, 37,2 % waren weiblich, 42,9 % litten an paroxysmalem AF und 57,1 % an persistierendem AF. 10,2 % gehörten einer kulturellen oder genetischen Minderheit an. In Gruppe 1 unterzogen sich 90,8 % dem Eingriff, in Gruppe 2 erhielten 27,5 % zuletzt ebenfalls eine Katheterablation. In der Intention-to-treat-Analyse trat der primäre Endpunkt auf bei

- 8,0 % ($n = 89$) in Gruppe 1 und
- 9,2 % ($n = 101$) in Gruppe 2

über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 48,5 Monaten (Hazard-Ratio (HR) 0,86; 95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,65 – 1,15; $p = 0,3$).

Bezüglich der sekundären Endpunkte waren die Behandlungsergebnisse in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2

- 5,2 % vs. 6,1 % für Tod jeder Ursache (HR 0,85; 95 %-KI 0,60 – 1,21; $p = 0,38$),
- 51,7 % vs. 58,1 % für Gesamtsterblichkeit oder Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache (HR 0,83; 95 %-KI 0,74 – 0,93; $p = 0,001$) und
- 49,9 % vs. 69,5 % für ein AF-Rezidiv (HR 0,52; 95 %-KI 0,45 – 0,60; $p < 0,001$).

In Gruppe 1 wurden bei insgesamt 215 (19,4 %) 2 oder mehr Ablationen durchgeführt. Bei der abschließenden Untersuchung nahmen noch 26,5 % aus Gruppe 1

eine antiarrhythmische Medikation ein (gegenüber 44,6 % im gesamten Studienverlauf). In Gruppe 2 erhielten 545 ein Antiarrhythmikum, 296 erhielten 2, 106 benötigten 3 und 22 4 oder mehr verschiedene Antiarrhythmika über die gesamte Studiendauer. 11 % aus Gruppe 2 erhielten eine lediglich frequenzkontrollierende Medikation. Eine Herztamponade war das häufigste schwere unerwünschte Ereignis in Gruppe 1 (0,8 %), gefolgt von kleineren Hämatomen (2,3 %) und Pseudoaneurysmen (1,1 %). In Gruppe 2 traten Schilddrüsenstörungen bei 1,6 % und Proarrhythmien bei 0,8 % auf.

FAZIT

Verglichen mit einer medikamentösen leitliniengerechten Therapie reduzierte die Katheterablation bei Vorhofflimmern nicht signifikant den kombinierten primären Endpunkt aus Tod, eine Behinderung nach sich ziehendem Schlaganfall, schwerer Blutung oder Herzstillstand. Allerdings wurde der Effekt der Katheterablation, so Packer et al., beeinflusst durch Therapiewechsel und statistisch unerwartet niedrige Ereignisraten, was bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden sollte.

Dr. Birgit Gappa, Penzberg

Studien-Kommentar

Vorhofflimmern ist – im Gegensatz zur weit verbreiteten Auffassung – keine harmlose Erkrankung. Neben der Schlaganfallgefahr weisen Patienten mit Vorhofflimmern eine deutlich erhöhte Mortalität auf. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein höheres Risiko zur Entwicklung einer Demenz und zur Herzinsuffizienz. Schließlich leiden viele Patienten unter den Symptomen der Tachykardie, die zu Herzrasen, Luftnot, Leistungsinsuffizienz bis hin zu Angst und Arbeitsunfähigkeit führen kann [1].

Aufgrund der zahlreichen negativen Auswirkungen der Erkrankung liegt es auf der Hand, die Rhythmusstörung möglichst beseitigen zu wollen. Hierfür steht neben mehreren Antiarrhythmika seit einigen Jah-

ren auch die Katheterablation zur Verfügung. Dabei wird über eine Punktation der Vena femoralis ein Ablationskatheter in den linken Vorhof geschoben und dort durch Verödung eine elektrische Isolation der Lungenvenen erwirkt.

Während die Katheterablation zur Kontrolle der Symptome des Vorhofflimmerns mittlerweile gut etabliert ist, sind Daten zum prognostischen Nutzen des Eingriffs noch rar. Eigentlich ist es naheliegend, dass durch die Beseitigung der Rhythmusstörungen auch Schlaganfall, Herzinsuffizienz oder kardiovaskuläre Mortalität günstig beeinflusst werden müssten. Es dauerte allerdings bis 2018, als erstmals für ein umschriebenes Patientenkollektiv (Vorhofflimmer-Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz) ein prognostischer Nutzen der Ablation nachgewiesen werden konnte. Die CASTLE-AF-Studie [2] zeigte eine beeindruckende relative Risikoreduktion der Gesamtsterblichkeit von 48 % im Beobachtungszeitraum und gab Anlass zur Hoffnung, dass auch ein „all-comer“-Patientenkollektiv prognostisch von der Katheterablation profitieren könnte.

Große Erwartungen ruhten deshalb auf der Veröffentlichung der CABANA-Studienergebnisse, die größte bislang aufgelegte Studie zur Katheterablation bei Vorhofflimmern. Auf den ersten Blick scheinen die Ergebnisse enttäuschend, da kein prognostischer Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Katheterablation vs. medikamentöse Therapie) aufgezeigt werden konnte. Allerdings kam es in der Studie zu einem erheblichen „cross-over“ in beiden Studienarmen: So wurden 27,5 % der Patienten, die ursprünglich in den medikamentösen Behandlungsarm randomisiert wurden, dennoch einer Ablation unterzogen, weil der behandelnde Arzt dem Patienten diese Therapie nicht vorenthalten wollte. Werden nur diejenigen Patienten verglichen, die auch tatsächlich der geplanten Therapie zugeführt wurden (sog. per-protocol-Analyse), deutet sich ein erheblicher prognostischer Unterschied (Reduktion der Gesamt mortalität um 40 %) zugunsten der Ablation an, auch wenn eine solche Analyse statistisch nicht ganz sauber ist.

Trotz des verfehlten primären Endpunkts können wir einige Lehren aus der CABANA-Studie ziehen:

Erstens: Die Vorhofflimmer-Ablation ist ein sicheres Verfahren. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Perikardtamponade oder periprozeduraler Schlaganfall waren sehr selten – und dies, obwohl die Studie bereits ab dem Jahr 2009 Patienten rekrutierte. Durch technische Erneuerungen, die in den letzten 10 Jahren eingeführt wurden (wie z. B. der Anpresskraft-kontrollierte Ablationskatheter, hochauflösende 3D-Mappingssysteme, Kryoablation), würden heute vermutlich noch weniger Komplikationen auftreten. Während im Jahr 2009 diese Eingriffe fast ausschließlich in spezialisierten Zentren durchgeführt wurden, haben sie sich heute in der Breite durchgesetzt, so dass selbst in kleineren Häusern eine große Erfahrung mit der Prozedur besteht.

Zweitens: Die Ablation ist ein effektives Mittel zum Erhalt des Sinusrhythmus und dabei einer medikamentösen Therapie deutlich überlegen. Dies zeigen nicht nur die CABANA-Daten, sondern findet sich in vielen Studien wieder, die eine medikamentöse Therapie mit einer Katheterablation vergleichen.

Drittens: Vermutlich gibt es einige Patienten, die auch prognostisch von einer Katheterablation des Vorhofflimmerns profitieren. Die besten Daten liegen für Patienten mit gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz vor. Hier sind noch weitere Studien nötig, um diese Kollektive genauer zu definieren.

Die CABANA-Studie ist insofern ein wichtiger Meilenstein und liefert Hinweise für die optimale Behandlung dieser komplexen Erkrankung.

Autorinnen/Autoren



Univ.-Prof. Dr. med. Michael Gramlich
Invasive Elektrophysiologie,
Uniklinik RWTH Aachen.
mgramlich@ukaachen.de

Literatur

- [1] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014; 6: 213–220
- [2] Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med 2018; 378: 417–427