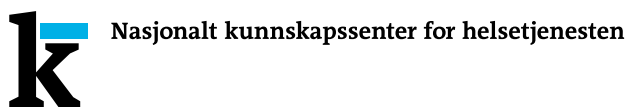


# Kurativ kateterbehandling av atrieflimmer

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 15–2006



Bakgrunn: Atrieflimmer er den hyppigst forekommende hjerterytmeforstyrrelse av klinisk betydning, og berører ca 45 000 pasienter i Norge. Medikamentell behandling gir tilfredsstillende effekt hos flertallet, men man må se etter alternativer for de som ikke tåler eller responderer på medikamenter. For disse kan kateterbehandling med bruk av for eksempel radiofrekvensablasjon være en mulighet. Radiofrekvensablasjon går i korthet ut på å varme opp vevet i små områder av hjertet med radiobølger slik at vevet koagulerer og blokkerer uønskede elektriske impulser. Hensikten med denne rapporten er å vurdere dokumentasjonsgrunnlaget for bruk av kateterbehandling av atrieflimmer. En utredningsgruppe har utarbeidet denne rapporten. Metode: Vi søkte etter systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier (RCT) i internasjonale databaser i september 2005. Søket ble oppdatert for randomiserte kontrollerte studier i mars 2006. Resultater: • Tre RCT`er som er omtalt i denne rapporten, undersøkte bruk av radiofrekvensablasjon (RFA) sammenlignet med medikamentell behandling. Én RCT sammenlignet RFA med ingen behandling av

(fortsetter på baksiden)

## Utredningsgruppe:

Professor Dr. med Ole-Jørgen Ohm, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Professor Dr. med Knut Gjesdal, Ullevål Universitetssykehus, Oslo

Overlege Ole Rossvoll, St Olavs Hospital, Trondheim

Avdelingsoverlege Dr. med Einar Bugge, Universitetssykehuset Nord Norge, Tromsø

Overlege Dr. med Rolf Franck Berntsen, Rikshospitalet, Oslo

Seniorforsker Gunn Elisabeth Vist, Kunnskapssenteret, (prosjektleder)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

Rapport: ISBN 82-8121-107-5 ISSN 1503-9544

nr 15-2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden)

atrieflimmer. • For utfallet hvor mange som har atrieflimmer ett år etter behandlingsstart, er radiofrekvensablasjon dokumentert å være mer effektiv enn farmakologisk behandling. • Studiene viser at totaldødeligheten og forekomsten av slag etter ett år er lav, og det er derfor usikkert om det er forskjell mellom dem. • Livskvaliteten til pasienter som ble behandlet med RFA ble bedret i de to studiene som rapporterte dette utfallet: **Konklusjon:** Radiofrekvensablasjon for behandling av atrieflimmer er en ny metode som virker lovende bedømt ut fra hvor mange som har atrieflimmer ett år senere sammenlignet med medikamentell behandling. Denne dokumentasjonen er av middels kvalitet. Det er få komplikasjoner og lav dødelighet ved RFA-behandling av atrieflimmer. Det samme gjelder for medikamentell behandling. Studiene er for små til å si om det er forskjeller mellom ablasjon og medikamentell behandling når det gjelder disse utfallene. Vi fant ingen RCT om ablasjon med andre energiformer som ultralyd, mikrobølger, laser og kuldeablasjon.

Tittel	Kurativ kateterbehandling av atrieflimmer
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Ole-Jørgen Ohm, Knut Gjesdal, Ole Rossvoll Einar Bugge, Rolf Frank Berntsen, Gunn Elisabeth Vist Marit Johansen, Inger Natvig Norderhaug
ISBN	ISBN 82-8121-107-5
ISSN	1503-9544
Rapport	Nr 15 – 2006
Prosjektnummer	274
Antall sider	45
Oppdragsgiver	Helse Nord - RHF

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

Oslo, juni 2006

## **Forord**

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i 2005 forespørsel fra RHF- Nord om radiofrekvensablasjon er veldokumentert behandling ved atrieflimmer.

Det ble etablert en utredningsgruppe bestående av:

- Professor Dr. med Ole-Jørgen Ohm, Hjerteravdelingen, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen (OJO)
- Professor Dr. med Knut Gjesdal, Hjertemedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, 0407 Oslo (KG)
- Overlege Ole Rossvoll, Avdeling for hjertemedisin, St Olavs Hospital, 7006 Trondheim (OR)
- Avdelingsoverlege Dr. med Einar Bugge, Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord Norge, 9038 Tromsø (EB)
- Overlege Dr. med Rolf Franck Berntsen, Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet, 0027 Oslo (RFB)

Prosjektleder ved Kunnskapssenteret var seniorforsker Gunn Elisabeth Vist (GEV) med støtte fra forskningsleder Inger Natvig Norderhaug og forskningsbibliotekar Marit Johansen (MJ).

## Innholdsfortegnelse

### Forord

Sammendrag.....	4
1. Bakgrunn.....	5
2. Metode.....	7
2.1. Søk og inklusjonskriterier.....	7
2.2. Vurdering av litteratur.....	8
3. Resultater.....	9
3.1. Resultater fra systematiske oversikter.....	9
3.2. Resultater fra randomiserte kontrollerte studier.....	10
3.2.1. Kurativ kateterbehandling sammenlignet med farmakologisk behandling av atrieflimmer.....	11
3.2.2. Kurativ kateterbehandling sammenlignet med andre ikke- farmakologiske behandlinger av atrieflimmer.....	16
4. Etiske aspekter.....	16
5. Norske forhold.....	16
6. Økonomiske forhold.....	17
7. Diskusjon.....	18
8. Konklusjon.....	19
9. English summary.....	20
10. Referanser.....	21

### Vedlegg

Vedlegg 1. Søkestrategier.....	22
Vedlegg 2a Sjekklister for systematiske oversikter til kurativ kateterbehandling av atrieflimmer.....	33
Vedlegg 2b Sjekklister for randomiserte kontrollerte studier til kurativ kateterbehandling av atrieflimmer.....	36
Vedlegg 3a Tabell over ekskluderte oversiktsartikler.....	39
Vedlegg 3b Tabell over ekskluderte randomiserte kontrollerte studier.....	39
Vedlegg 4 Tabell over inkluderte studier, kurativ kateterbehandling sammenlignet med farmakologisk behandling av atrieflimmer.....	40
Vedlegg 5 Kort introduksjon til GRADE.....	44

## Sammendrag

### *Innledning*

Atrieflimmer er den hyppigst forekommende hjerterytmeforstyrrelse av klinisk betydning, og berører ca 45 000 pasienter i Norge. Medikamentell behandling gir tilfredsstillende effekt hos flertallet, men man må se etter alternativer for de som ikke tåler eller responderer på medikamenter. For disse kan kateterbehandling med bruk av for eksempel radiofrekvensablasjon være en mulighet.

Radiofrekvensablasjon går i korthet ut på å varme opp vevet i små områder av hjertet med radiobølger slik at vevet koagulerer og blokkerer uønskede elektriske impulser.

Hensikten med denne rapporten er å vurdere dokumentasjonsgrunnlaget for bruk av kateterbehandling av atrieflimmer. En utredningsgruppe har utarbeidet denne rapporten.

### *Metode*

Vi søkte etter systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier (RCT) i internasjonale databaser i september 2005. Søket ble oppdatert for randomiserte kontrollerte studier i mars 2006.

### *Resultater*

Tre RCT`er som er omtalt i denne rapporten, undersøkte bruk av radiofrekvensablasjon (RFA) sammenlignet med medikamentell behandling. En RCT sammenlignet RFA med ingen behandling av atrieflimmer.

For utfallet hvor mange som har atrieflimmer ett år etter behandlingsstart, er radiofrekvensablasjon dokumentert å være mer effektiv enn farmakologisk behandling.

Studiene viser at totaldødeligheten og forekomsten av slag etter ett år er lav, og det er derfor usikkert om det er forskjell mellom dem.

Livskvaliteten til pasienter som ble behandlet med RFA ble bedret i de to studiene som rapporterte dette utfallet.

### *Konklusjon*

Radiofrekvensablasjon for behandling av atrieflimmer er en ny metode som virker lovende bedømt ut fra hvor mange som har atrieflimmer ett år senere sammenlignet med medikamentell behandling. Denne dokumentasjonen er av middels kvalitet.

Det er få komplikasjoner og lav dødelighet ved RFA-behandling av atrieflimmer. Det samme gjelder for medikamentell behandling. Studiene er for små til å si om det er forskjeller mellom ablasjon og medikamentell behandling når det gjelder disse utfallene.

Vi fant ingen RCT om ablasjon med andre energiformer som ultralyd, mikrobølger, laser og kuldeablasjon.

# 1. Bakgrunn

Hjerteflimmer/ atrieflimmer/ flimmerhjerter er enten en kronisk tilstand eller kommer som anfall med uregelmessig og ofte rask hjerterytme som kan gi ubehag, pustevansker og iblant svimmelhet.

Atrieflimmer er den hyppigst forekommende vedvarende hjerterytmeforstyrrelse av klinisk betydning. Forekomsten av kronisk atrieflimmer i normalbefolkningen anslås å være 0,5 % til 1 %. I Norge vil det si ca 45 000 pasienter. Tilstanden er sjelden før 50 års alder, men øker med økende alder til nærmere 10 % hos 80-åringene.

Atrieflimmer er et klinisk problem på grunn av symptomer ved høy hjerterefrekvens, bortfall av atriebidraget i hjertets pumpefunksjon samt økt risiko for alvorlige komplikasjoner (slag, tromboser med mer). Atrieflimmer kan skyldes forbigående faktorer som alkoholpåvirkning, hypertyreose eller lungeembolisme. Hos 70 til 80 % av pasientene er atrieflimmer assosiert med organisk hjertesykdom som koronarsykdom, hypertensjon med venstre ventrikkelhypertrofi, klaffefeil eller medfødte hjertefeil.

Atrieflimmer har tre kliniske former:

Paroksysmal atrieflimmer er spontane selvbegrensende episoder.

Persisterende atrieflimmer er anfall av atrieflimmer som ikke har gått over innen 48 timer.

Farmakologisk eller elektrisk konvertering er da vanligvis nødvendig for å gjenopprette sinusrytme.

Permanent/ kronisk atrieflimmer (varer mer enn sju dager) kan være sluttstadiet etter mange anfall eller kan oppstå primært.

Atrieflimmer er forbundet med økt dødelighet (1,5 til 2 ganger så stor). Det er beregnet at ca 15 % av alle hjerneslag er relatert til atrieflimmer (Kannel 1983).

Medikamentell behandling gir tilfredsstillende effekt hos flertallet av pasientene. Hos pasienter der legemiddelbehandling ikke fører frem, blir ikke-farmakologisk behandling vurdert. Et alternativ til farmakologisk behandling er kateterablasjon. Det finnes forskjellige metoder for kateterablasjon, den mest vanlige er radiofrekvensablasjon, men forsøksvis brukes også ultralyd, mikrobølger, laser og kulde (cryo) ablasjon til behandling av atrieflimmer.

Radiofrekvensablasjon går i korthet ut på å varme opp vevet med radiobølger i små områder av hjertet slik at vevet koagulerer og blokkerer uønskede elektriske impulser. Stedet for ablasjon lokaliseres ved hjelp av flere tynne ledninger som føres inn i hjertet for å lokalisere de elektriske impulsene som forårsaker hjerteflimmeret. Inngrepet utføres vanligvis med lokalanestesi, det vil si at pasienten er våken og kan følge med gjennom hele prosedyren. Inngrepet kan medføre en viss smerteopplevelse. Inngrepet varer gjennomsnittlig fra 2 til 6 timer som inkluderer 20 til 100 minutters røntgengjennomlysning, avhengig av metodikk og behandlerens erfaring. Man regner med at pasienten er innlagt på sykehus 2-3 døgn.

Det skilles mellom kurativ ablasjon, som fjerner anfallene, og lindrende ablasjon som bremser (modifiserer) eller helt blokkerer impulsene fra forkamre til hjertekamre. I det siste tilfellet må pulsen sikres med en innoperert pacemaker. Denne rapporten vurderer den kurative flimmerablasjon. Her er metodene under rask utvikling.

Oversikt over antall radiofrekvensablasjoner av atrieflimmer i Norge:

<b>Sted</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>
Haukeland Universitetssykehus	20	73	86	94	175
RH	0	0	0	22	39
St Olavs Hospital	0	0	0	0	29
Ullevål sykehus	0	0	0	15	37
Totalt i Norge (per år)	20	73	86	131	280
Totalt i Norge (akkumulerende)	20	93	179	310	590



## **2. Metode**

### **2.1 Søk og inklusjonskriterier**

#### **Litteratursøk**

Det ble utført systematiske søk etter relevant informasjon i oversiktsartikler og randomiserte kontrollerte forsøk (RCT) i de elektroniske databasene: MEDLINE, EMBASE og The Cochrane Library inkludert Cochrane Database of Systematic Reviews (SDSR), CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) og International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INATHA). Det var ingen språklige avgrensninger på søket. Søkestrategiene ble utarbeidet av MJ og først utført i september 2005. Siste oppdatering av søket i mars 2006 av MJ ble avgrenset til randomiserte kontrollerte studier, søkestrategiene er vist i Vedlegg 1.

#### **Behandling**

Det ble søkt etter informasjon om alle typer kurativ kateterablasjon til behandling av atrieflimmer. De inkluderte ablasjonsmetoder var bruk av radiofrekvensablasjon, ultralyd, mikrobølger, laser og kulde (cryo).

Både atrieablasjon og lungeveenisolasjon metodene for radiofrekvensablasjon ble inkludert.

#### **Sammenligninger**

Behandling med kateterablasjon ble sammenlignet med farmakologisk behandling, MAZE (labyrinth) - operasjon, AV- knutemodifikasjon, AV- knutemodifikasjon kombinert med pacemaker, og torakoskopisk kateterablasjon (kikhull).

Sammenligning mot ingen behandling var ikke forhåndsinkludert i søket da vi ikke forventet at dette var et reelt alternativt studiedesign. En studie med en slik utforming ble imidlertid funnet og inkludert.

#### **Pasienter/ populasjon**

Alle pasienter med atrieflimmer ble inkludert, både pasienter med paroksysmal, persisterende og kronisk atrieflimmer. Både pasienter som tidligere hadde fått farmakologisk behandling uten suksess og de som ikke tidligere hadde blitt behandlet for atrieflimmer, ble inkludert.

#### **Utfallsmål**

De inkluderte hovedutfallene var total dødelighet, slag, forekomst av atrieflimmer etter 6 måneder, og 1 år, livskvalitet, og hvor mange som var medikamentfri fra rytmestabiliserende medisiner.

De inkluderte sekundærutfallene var re/ etterbehandling – ny prosedyre, kardiologisk relatert dødelighet, tidlig komplikasjoner (under sykehusopphold), senkomplikasjoner som fistel fra atriet til spiserøret, lungeforsnevring, hjerneslag/ emboli

#### **Studiedesign**

Systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier.

Da kateterablasjon er en relativt ny behandlingsmetode og metoden fremdeles er under utvikling, var det lave forventninger til å finne informasjon fra RCTer og derfor enighet om å

inkludere informasjon fra systematiske oversikter av høy kvalitet som inkluderer observasjonsstudier.

## **2.2 Vurdering av litteratur**

### **Innhenting av artikler**

Referansene fra søket ble gjennomgått på grunnlag av titler og abstrakt. Utvelgelse ble gjort av to personer uavhengige av hverandre (5 lesepar: EB og GEV, RFB og GEV, KG og GEV, OJO og GEV, og OR og GEV). Artikler som ble vurdert som relevante, ble innhentet i fulltekst og vurdert for relevans for inklusjonskriteriene (behandlingen, sammenligningen, populasjonen, utfallsmål) og metodisk kvalitet.

### **Vurdering av metodisk kvalitet**

Innhentede artikler ble kritisk vurdert ved hjelp av internasjonalt anerkjente sjekklister. Sjekklister ble oversatt til norsk og spørsmålene tilpasset denne problemstillingen. Sjekklisten for systematiske oversikter er i Vedlegg 2a og sjekklisten for randomiserte kontrollerte studier er i Vedlegg 2b. Medlemmene av utredningsgruppen (EB, RFB, KG, OJO og OR) og prosjektleder (GEV) vurderte uavhengig av hverandre den metodiske kvaliteten av studiene som så ble gjennomgått i plenum på fellesmøter. Ved hjelp av kriteriene i sjekklister ble studiene klassifisert til å være av høy, middels, lav eller veldig lav metodisk kvalitet. Bare randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter av høy kvalitet ble tatt med videre. De ekskluderte oversiktene er i Vedlegg 3a og de ekskluderte randomiserte kontrollerte studiene er i Vedlegg 3b. De inkluderte studiene er presentert i tabell over inkluderte studier (Evidence Table) i Vedlegg 4.

### **Analyse**

Oppsummering av data fra inkluderte systematiske oversikter av observasjonsstudier er presentert i tabeller.

Der det var mulig, ble resultatene fra de randomiserte kontrollerte studier kombinert i en Mantel-Haenzel meta-analyse (random-effekt) modell.

### **Gradering av dokumentasjonen**

Den samlede dokumentasjonen for hvert av hovedutfallsmålene ble vurdert ved hjelp av GRADE. I Kunnskapssenteret beskriver vi ofte den samlede dokumentasjonen slik:

Høy kvalitet: Det er lite sannsynlig at videre forskning kommer til å endre vår tillit til resultatene

Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem

Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem

Veldig lav kvalitet: Alle resultater er veldig usikre

Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit man har til resultatene fra den tilgjengelige dokumentasjonen. Fire kriterier evalueres for hvert utfallsmål i GRADE: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene) og direkthet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er ute etter å studere). En mer utdypende beskrivelse av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Vedlegg 5.

### 3. Resultater

Litteratursøket i september 2005 identifiserte 577 referanser til artikler. Vi hentet inn åtte oversiktsartikler og tre randomiserte kontrollerte studier i fulltekst for kritisk evaluering.

Da vi nå hadde to RCTer inkludert, ble det ved oppdatering av søket i mars 2006 kun søkt etter randomiserte kontrollerte studier, 233 nye referanser ble identifisert av dette søket og to studier ble hentet inn i fulltekst for kritisk evaluering.

Det ble totalt inkludert 4 RCTer og én systematisk oversikt i denne rapporten.

#### 3.1. Resultater fra systematiske oversikter

En (Noorani 2002) av de åtte oversiktsartiklene ble vurdert til å være en systematisk oversikt og å oppfylle inklusjonskriteriene. Noorani 2002 er en systematisk oversikt over bruk av radiofrekvensablasjon til behandling av hjerterytmeforstyrrelser, deriblant atrieflimmer. Den relevante informasjonen fra Noorani 2002 inkluderer ni studier som er sammenfattet og presentert i Tabell 1. De ekskluderte oversiktsartiklene er presentert i Tabell over ekskluderte oversiktsartikler i Vedlegg 3a.

Tabell 1. Resultater fra Noorani 2002, systematisk oppsummert kunnskap fra ni observasjoner og pasientserier behandlet med radiofrekvensablasjon for atrieflimmer.

Hva ble målt?	Lineær ablasjon	Fokal lungeveieneablasjon	Kvaliteten på dokumentasjonen <sup>1</sup>
Antall deltagere	N= 45, 54, 18	N= 45, 225, 90, 70, 42, 79	
Gjennomsnittlig alder, år	51, 54, 62	54, 55, 51, 53, 65, 64	
Gjennomsnittlig oppfølgingstid, måneder	11, 19, 22	8, -, 8, 4, 8, 6	
Suksess, %	53, 57, 28	62, 70, 71, 73, 88, 86	Veldig lav
Tilbakefall, %	-, -, 39	38, -, 10, 44, -, -	Veldig lav
Komplikasjoner, %	4, 15, 50	-, 4, 4, 0, 2, 3	Veldig lav

<sup>1</sup>Kvaliteten ble gradert etter GRADE metoden, som forklares i vedlegg 5.

### **3.2. Resultater fra randomiserte kontrollerte studier**

Fire av de fem randomiserte kontrollerte studiene oppfylte inklusjonskriteriene, og er presentert i Tabell over inkluderte studier i Vedlegg 4. Den femte studien var utenfor mandatet og er presentert i Tabell over ekskluderte randomiserte kontrollerte studier i Vedlegg 3b.

#### **Beskrivelse av studiene**

Tre av de fire inkluderte studiene (Krittayaphong 2003, Stabile 2006 og Wazni 2005) sammenlignet radiofrekvensablasjon med farmakologisk behandling.

Den fjerde studien (Oral 2006) sammenlignet radiofrekvensablasjon med ingen antiarytmisk behandling.

Studiene er utført i Italia og USA (Oral 2006), Italia (Stabile 2006), Italia og Tyskland (Wazni 2005) og Thailand (Krittayaphong 2003).

Krittayaphong 2003 rapporterer om 30 pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer som ikke responderte på medikamentell behandling. Pasientene ble tilfeldig fordelt til behandling med amiodaron (15 pasienter) eller radiofrekvensablasjon (15 pasienter). Amiodaron ble dosert 1200 mg/dag den første uken, så 600 mg/dag de to påfølgende uker og 200 mg/dag resten av tiden. Amiodaron (200 mg/dag) ble også gitt til de pasientene som ble behandlet med radiofrekvensablasjon i de første 3 månedene etter prosedyren. Alle pasientene ble fulgt i ett år.

Wazni 2005 rapporterer om 70 pasienter med atrieflimmer, 67 med paroksysmal og 3 med persisterende atrieflimmer. Ingen av de inkluderte pasientene hadde tidligere blitt behandlet for atrieflimmer eller andre relaterte symptomer/ sykdommer. Pasientene ble tilfeldig fordelt til radiofrekvensablasjon, som innebar isolering av alle fire lungevenene under generell bedøvelse (33 pasienter), eller behandling med antiarytmiske legemidler (37 pasienter). Behandlende lege bestemte hvilke antiarytmiske middel som ble foreskrevet til pasientene. Legene ble anmodet om å gi maksimalt tolererte dose og å ikke gi amiodaron før minst to andre medisiner hadde blitt prøvd. Medisin mot blodproppdannelse (warfarin) ble gitt til alle i begge gruppene i minst 3 måneder. Pasientene ble fulgt i ett år. To pasienter i legemiddelgruppen og en pasient i radiofrekvensablasjonsgruppen ble ikke fulgt opp, men alle tre ble bekreftet i live etter avsluttet studie.

Stabile 2006 rapporterer om 137 pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer som ikke tålte eller ikke responderte på medikamentell behandling. Pasientene ble tilfeldig fordelt til radiofrekvensablasjon og fortsettelse av den tidligere ineffektive antiarytmiske legemiddelbehandlingen (68 pasienter) eller kun antiarytmisk legemiddelbehandling (69 pasienter). Behandlende lege bestemte hvilket legemiddel som ble gitt, men var oppfordret til å gi amiodaron. De fleste pasientene fikk også medisin mot blodproppdannelse. Alle pasientene ble fulgt i 13 måneder.

Oral 2006 rapporterer om 146 pasienter med kronisk atrieflimmer som har vart i minst seks måneder og som er tidligere behandlet med medikamenter uten hell. Pasientene ble tilfeldig fordelt til radiofrekvensablasjon (77 pasienter) eller ingen behandling (69 pasienter). Alle pasientene fikk først amiodaron i seks uker, og så i de første 3 månedene etter ablasjon. DC-konvertering ble gitt i begge gruppene etter behov. Pasientene fikk også medisin mot blodproppdannelse. Alle pasientene ble fulgt opp i ett år. 53 av de 69 pasientene som ble randomisert til kontrollgruppen krysset over og fikk utført radiofrekvensablasjon, pasientene

er analysert i de gruppene de ble randomisert til, så resultatene fra disse pasientene er rapportert i kontrollgruppen.

### **Metodisk kvalitet**

Av de fire inkluderte studiene hadde tre skjult randomisering (Stabile 2006, Oral 2006, Wazni 2005), det var uklart om randomiseringen var skjult eller ikke i den fjerde studien (Krittayaphong 2003).

Det var signifikante forskjeller mellom gruppene etter randomiseringen i tre av studiene (Stabile 2006 (tid med AF plager, bruk av medisin mot blodproppdannelser), Oral 2006 (alder), Krittayaphong 2003 (dyspnoe når sliten), mens den fjerde rapporterte bra gruppefordeling av pasientene (Wazni 2005). Krittayaphong 2003 illustrerer metoden de brukte i en figur som ikke samsvarer med beskrivelsen i teksten, og det derfor er usikkerhet knyttet til hvilken ablasjonsmetode som faktisk ble utført. Det ene utfallet (Quality of life assessment) som Wazni 2005 rapporterer i en tabell, inneholder antagelig en skrivefeil, da tallene ikke stemmer med konklusjon i teksten og ett av tallene er veldig forskjellig fra de andre, så det er vanskelig å tolke dette utfallet.

Gjennomsnittlig er den interne kvaliteten på disse studiene bedømt til å være moderat.

### **3.2.1. Kurativ kateterbehandling sammenlignet med annen behandling av atrieflimmer (farmakologisk eller ingen behandling)**

Alle de fire inkluderte studiene brukte radiofrekvensablasjon som kurativ kateterbehandling, så vi har ingen informasjon om hvordan de andre kateterbehandlingene (ultral lyd, mikrobølger, laser eller kulde) virker sammenlignet med farmakologisk behandling av atrieflimmer.

Kunnskapsgrunnlaget, som er den informasjon om de forhåndsbestemte hovedutfallsmålene som kan hentes fra de tre inkluderte studiene, for å sammenligne radiofrekvensablasjon med farmakologisk behandling av atrieflimmer er presentert i GRADE profilen i Tabell 2.

**Tabell 2. GRADE Fakta Profil for radiofrekvensablasjon sammenlignet med farmakologisk behandling av atrieflimmer**

**Forfattere:** Utredningsgruppen i kurativ kateterbehandling

**Dato:** 31 mars 2006

**Spørsmål:** Bør radiofrekvensablasjon bli brukt istedenfor farmakologisk eller ingen behandling av atrieflimmer

**Pasienter og populasjon:** Pasienter med atrieflimmer (paroksysmale, persisterende eller kronisk atrieflimmer)

**Setting:** Studiene ble utført i Italia, Thailand, Tyskland og USA

Kvalitetsvurdering						Sammendrag av funnene					
						Antall pasienter Utfall/total		Effekt		Kvalitet	Viktighet
Antall studier	Studietype	Begrensninger i studiene	Samsvar mellom studiene	Direkthet	Andre vurderinger	Radiofrekvensablasjon	Farmakologisk behandling	Relativ (95% CI)	Absolutt (95% CI)		
<b>Totaldødelighet (Oppfølging: 1 år )</b>											
4	RCT	Alvorlige begrensninger <sup>1</sup>	Ingen viktig mangel på samsvar	Ingen usikkerhet	Upresise eller få data <sup>2</sup>	2/192 (1%)	1/188 (1%)	-	-	⊕⊕○○ <sup>*</sup>	9
<b>Slag ( Oppfølging: 1 år )</b>											
4	RCT	Alvorlige begrensninger <sup>1</sup>	Ingen viktig mangel på samsvar	Ingen usikkerhet	Upresise eller få data <sup>2</sup>	2/192 (1%)	0/188 (0%)	-	-	⊕⊕○○ <sup>*</sup>	9
<b>Hvor mange har hatt atrieflimmer 6 måneder etter (Oppfølging: 6 måneder)</b>											
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	—	-

Hvor mange har hatt atrieflimmer ett år etter (Oppfølging: 1 år)											
4	RCT	Alvorlige begrensninger <sup>1</sup>	Ingen viktig mangel på samsvar	Ingen usikkerhet	-	57/192 (30%)	123/188 (65%)	RR 0.45 (0.31 til 0.65)	-	⊕⊕⊕⊙ <sup>*</sup> Moderate	9
Livskvalitet (målt etter 6 måneder) (SF 36, o=værst til 100=best)											
2	RCT	Veldig alvorlige begrensninger <sup>3</sup>	Ingen viktig mangel på samsvar	Ingen usikkerhet	-	47	50	-	?	—	-
Medikamentfri fra rytmestabiliserende medisiner (Oppfølging: 1 år)											
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	—	-

**Fotnoter:**

1. Tre av studiene (% av pasientene) hadde forskjeller mellom gruppene i alvorlige faktorer selv etter randomisering. I en av studiene var det uklart om randomiseringen var skjult.
2. For lite informasjon til å kunne stole på noe estimat.
3. Feil i tabellen som presenterer disse resultatene, så uklart hvordan dette utfallet skal tolkes

- Kvaliteten av dokumentasjonen blir også presentert ved symboler i GRADE Sammendragstabeller:

- ⊕⊕⊕⊕, Høy kvalitet
- ⊕⊕⊕⊙, Moderat kvalitet
- ⊕⊕⊙⊙, Lav kvalitet
- ⊕⊙⊙⊙, Veldig lav kvalitet

## Hovedutfallsmål

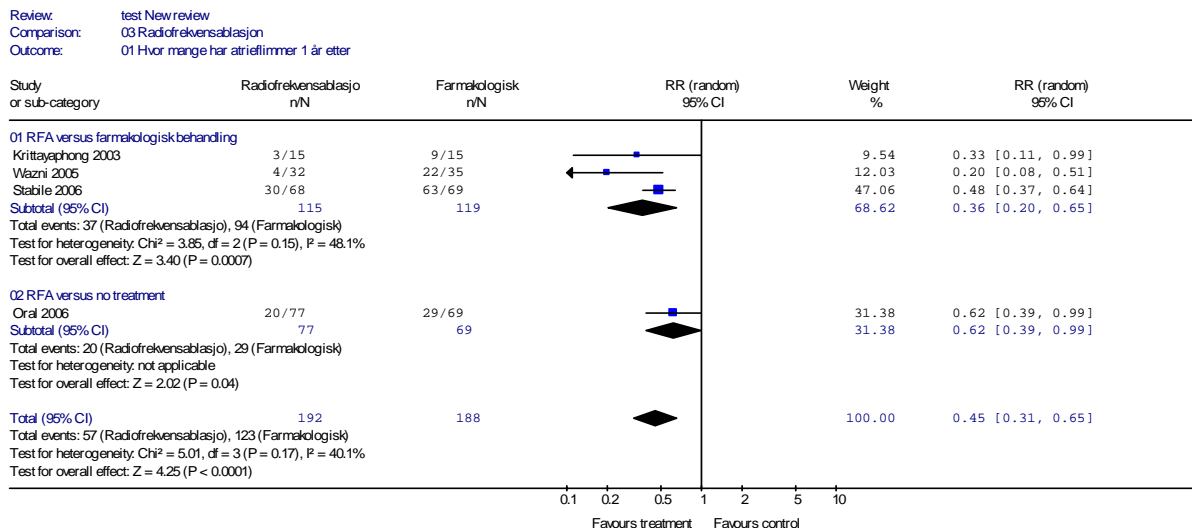
Når det gjelder de fleste hovedutfallene som vi på forhånd hadde identifisert som viktige: dødelighet, slag, hvor mange atrieflimmer etter 6 måneder, og medikamentfrihet fra rytmestabiliserende medisiner, ser vi at det finnes for lite eller ingen informasjon til å kunne si noe sikkert om disse.

## Hvor mange av pasientene som har atrieflimmer ett år etter

Hvor mange av pasientene som hadde atrieflimmer 1 år etter, ble derimot rapportert i alle fire studiene. Figur 1 viser plott av meta-analysen for radiofrekvensablasjon sammenlignet med farmakologisk behandling fra de tre studiene med denne sammenligningen og radiofrekvensablasjon sammenlignet med ingen behandling i en studie.

Figur 1. Sammenligning av radiofrekvensablasjon med farmakologisk behandling av atrieflimmer.

Utfall: Hvor mange av pasientene som har atrieflimmer etter 1 år.



Det er klart fra Figur 1 at radiofrekvensablasjon er en mer effektiv behandling for å redusere hvor mange som har atrieflimmer 1 år etter, enn farmakologisk eller ingen behandling, RR= 0.45 (95% CI 0.31 til 0.65). Denne informasjonen er av moderat kvalitet, det vil si at det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem. Det var et signifikant bedre resultat rapportert etter radiofrekvensablasjon enn etter farmakologisk behandling i alle de tre studiene som vurderte denne sammenligningen. Det vil si at RFA var mer effektivt enn medisiner til å redusere antall individer med atrieflimmer 1 år etter, både der pasientene tidligere hadde feilet behandling med farmakologiske legemidler (RR 0.33 (0.11 til 0.99) og RR 0.44 (0.37 til 0.64)) og der pasientene tidligere ikke hadde blitt behandlet (RR 0.20 (0.08 til 0.51)). Radiofrekvensablasjon er mer effektiv for å redusere antall atrieflimmer 1 år etter både for pasienter med kronisk atrieflimmer sammenlignet med ingen behandling (RR 0.62 (0.39 til 0.99)) og i pasienter med paroxsysmal eller persisterende atrieflimmer sammenlignet med farmakologisk behandling (RR 0.36 (0.20 til 0.65)).



I studien som sammenlignet radiofrekvensablasjon med ingen behandling (Oral 2006) var det tillatt for pasientene i kontrollgruppen (ingen behandling) å få radiofrekvensablasjon etter tre måneder etter randomiseringen. 53 av de 69 pasientene (77 prosent) som var randomisert til kontrollgruppen fikk utført radiofrekvensablasjon før observasjonsperioden til studien var over, men disse pasientene ble analysert i den gruppen de var randomisert til (Intention to treat analyse).

### **Komplikasjoner**

Komplikasjoner ble rapportert fra alle fire studiene. Som visst i GRADE profilen i Tabell 2, så var det to slag blant de 192 pasientene i radiofrekvensablasjonsgruppene, den ene av de to slagpasientene døde ni måneder senere. Det ble også rapportert ett uventet dødsfall i kontrollgruppen, og ett dødsfall av lungebetennelse i RFA gruppen. Mer informasjon er nødvendig før man kan si noe sikkert om sannsynlighetene for komplikasjoner. Andre alvorlige komplikasjoner som spiserørsfistel har man ingen grunnlag for å si noe om basert på disse studiene. En pasient fikk en moderat lungeveneforsnevring (Wazni 2005), en pasient fikk forbigående lammelse av frenikusnerven og en pasient fikk perikardvæske som måtte tappes (Stabile 2006). Det ble rapportert ett lyskehematom (Krittayaphong 2003).

Bivirkninger av den farmakologisk behandlingen ble også rapportert. Krittayaphong 2003 rapporterte at 47 % av pasientene som fikk amiodaron rapporterte bivirkninger, disse inkluderer: innvirkninger på mage- og tarmfunksjon, avleiringer i hornhinnen, høyt stoffskifte og unormale leverfunksjonsprøver samt forstyrrelser i sinusknutefunksjonen.

### **Livskvalitet**

Livskvalitet ble rapportert i to av studiene. I den ene studien (Wazni 2005) som rapporterte livskvalitet var det antagelig en skrivefeil i tabellen som presenterer resultatene siden tallene ikke stemmer med konklusjonen i teksten. Det ble rapportert en økning i livskvaliteten til de pasientene som ble behandlet med RFA sammenlignet med pasientene som fikk medikamentell behandling. I den andre studien (Krittayaphong 2003) som rapporterte livskvalitet er det rapportert at pasientene som ble behandlet medikamentelt hadde uforandret livskvalitet etter 6 og 12 måneder, men at pasientene som ble behandlet med RFA hadde signifikant bedring i generell helse og fysisk funksjon, men det ble ikke presentert resultater.

### **Andre utfall**

I tillegg til de pre- spesifiserte utfallene vi lette etter, ble det også rapportert antall sykehusinnleggelses. Stabile 2006 rapporterte median innleggelses per pasient som lik mellom gruppene, mens Wazni 2005 rapporterte flere sykehusinnleggelses ved farmakologisk behandling (54 %) enn etter radiofrekvensablasjon (9 %).

### **Forventet forskningsinformasjon**

Det er flere RCTer underveis som sammenligner radiofrekvensablasjon med farmakologisk og annen behandling av atrieflimmer. Et raskt og overfladisk søk i register over pågående studier antyder at det i hvert fall er 5 andre RCTer underveis, det er stor sannsynlighet for at det er flere som vi ikke identifiserte. Tabell 3 viser minste forventet oppsamling av informasjon fra randomiserte kontrollerte studier av radiofrekvensablasjon til behandling av atrieflimmer, inkludert de første fire som er omtalt i denne oppsummeringen.

Tabell 3. Oversikt over forventet informasjon fra randomiserte kontrollerte studier som inkluderer radiofrekvensablasjon til behandling av atrieflimmer.

Studie/ forventet avsluttet	Antall pasienter i studien	Kumulativt antall pasienter
Krittayaphong 2003	30	30
Wazni 2005	70	100
Stabile 2006	137	237
Oral 2006	146	383
2007	150	533
2008	40	573
2012 (MANTRA)	300	873
?	230	1103

Nordiske studier som er underveis eller planlagt inkluderer MANTRA-PAF (Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) som er ledet fra Danmark og CAPTAF (Catheter Ablation Compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation) som er ledet fra Uppsala i Sverige.

Ingen av de studiene som er omtalt i denne rapporten sammenlignet noen av de andre kateterbehandlingene med farmakologisk behandling av atrieflimmer. Vi vet ikke hvor effektiv ultralydablasjon, mikrobølgeablasjon, laserablasjon eller kulde/cryo ablasjon er sammenlignet med farmakologisk behandling av atrieflimmer.

### **3.2.2. Kurativ kateterbehandling sammenlignet med andre ikke-farmakologisk behandlinger av atrieflimmer**

Ingen studier som sammenlignet noen av kateterbehandlingene med noen av de andre ikke-farmakologiske behandlingene ble funnet. Vi vet ikke hvor effektiv kateterbehandling er sammenlignet med AV-knutemodifikasjon, AV-knutemodifikasjon kombinert med pacemaker, Maze operasjon eller torakoskopisk behandling for atrieflimmer.

## **4. Etiske aspekter**

Vi er ikke kjent med spesielle moralske utfordringer eller etiske aspekter som er problematiske med tanke på bruk av kurativ kateterbehandling av atrieflimmer i Norge.

## **5. RFA av atrieflimmer i Norge**

Som vist i innledningen, var det ved utgangen av 2005 utført radiofrekvensablasjon på 590 pasienter med atrieflimmer i Norge. Behandlingssuksessen og hyppigheten av komplikasjoner i Norge (Chen 2005) samsvarer med det som rapporteres internasjonalt.

Det er i dag 7 personer som utfører radiofrekvensablasjon av atrieflimmer i Norge. Dette er en behandling som krever spesialkompetanse og stor erfaring. Det er allerede større etterspørsel enn kapasitet (ventetid per mars 2006 er cirka 12 måneder). Gruppen uttrykker bekymring for at etterspørselen vil øke mye raskere enn nyrekruttering og opptrening av behandlere.

## **6. Økonomiske forhold**

Det er i forbindelse med ny diagnoserelaterte grupper (DRG) -takst søknad 02.04.05 kalkulert med en utgift per prosedyre på NOK 100 080.

Etter gjeldende refusjonsregler (våren 2006) er DRG-taksten for atrieflimmerablasjon 1.62. Dette utgjør 51170,- hvorav utførende avdeling refunderes NOK 20 468 som er 40 % av den totale refusjon. Det vil si at dagens ordning påfører behandlende avdeling økonomisk tap.

Med dagens kunnskaper har vi ikke grunnlag for å utføre kostnytte beregninger.

## 7. Diskusjon

Resultatene i denne rapporten er basert på en systematisk oversikt av observasjonsstudier og fire randomiserte kontrollerte studier. Spørsmålene som denne rapporten prøver å svare på knytter seg til relativt nye metoder som fremdeles er under utvikling, og det var ikke særlige forventninger til et stort kunnskapsgrunnlag. Det at metoden fremdeles er så ny, kan forklare at vi bare fant informasjon om den ene av kateterbehandlingene: Radiofrekvensablasjon.

Dokumentasjonen fra pasientseriene i den systematiske oversikten er samsvarende med dokumentasjonen fra de randomiserte kontrollerte studiene, og begge samsvarer med erfaringene fra det norske radiofrekvensablasjonsmiljøet om effekten av radiofrekvensablasjon som behandling av atrieflimmer.

Kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget ble vurdert ved GRADE-metoden. Dokumentasjonen om utfallet "Hvor mange som har atrieflimmer ett år etter" er av middels kvalitet, som vil si at det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem.

Dokumentasjonen om utfallene dødelighet og slag er lav. Dette skyldes i stor grad at det er sjeldne utfall, og man må derfor ha informasjon fra mange flere pasienter før man kan stole på at resultatene i mindre grad skyldes tilfeldigheter.

Dokumentasjon om utfallene hvor mange som har atrieflimmer 6 måneder etter behandling, livskvalitet og medikamentfrihet fra rytmestabiliserende medisiner mangler.

Oppfølging av pasienter i kunnskapsgrunnlaget er ett år. Vi har ikke informasjon om hvordan det går med disse pasientene over tid. Vi mangler informasjon om langtidseffekter og bivirkninger av disse behandlingene. Det at radiofrekvensablasjon virker gunstig på utfallet av hvor mange som har atrieflimmer ett år etter påbegynt behandling sammenlignet med farmakologisk behandling (RR 0.36 (95% CI 0.20 til 0.65)), kan være et hinder for innsamling av langtidsdata, da pasienter i kontrollgruppen antagelig vil ønske denne behandlingen så snart det er mulig (Oral 2006).

Radiofrekvensablasjon er assosiert med mulighet for alvorlige komplikasjoner. Hvor stor denne risikoene er, har vi for lite informasjon om (som nevnt over). En verdensomspennende spørreundersøkelse (Cappato 2005) om pasienter som var blitt behandlet med radiofrekvensablasjon, indikerte vellykket behandling i cirka 76 % og komplikasjoner hos cirka 6 % av pasientene. RCTene inkludert i denne oppsummeringen rapporterte 0, 3 %, 4 % og 7 % alvorlige komplikasjoner.

Farmakologisk behandling av atrieflimmer er også assosiert med bivirkninger som nevnt i resultatseksjonen.

Radiofrekvensablasjon var mer effektiv enn farmakologisk behandling og radiofrekvensablasjon sammen med farmakologisk behandling var mer effektiv enn farmakologisk behandling alene. Videre var radiofrekvensablasjon mer effektiv enn farmakologisk behandling både hos pasienter som ikke hadde hatt nytte av tidligere medisin og hos pasienter som ikke tidligere hadde blitt behandlet.

De studiene som denne dokumentasjonen kommer fra, inkluderte pasienter med paroksysmal, persisterende og kronisk atrieflimmer. Vi vet ikke om den samme effekten kan ventes hos pasienter i en annen aldersgruppe, pasienter med annen alvorlighetsgrad på symptomene, eller pasienter med andre samtidige sykdommer.

Vi vet for lite til å kunne presentere noen entydige resultater, men den dokumentasjonen som foreligger indikerer at radiofrekvensablasjon kan være potensielt bra behandling av atrieflimmer.

Gruppen er enig i at det er hensiktsmessig og ønskelig å oppdatere denne rapporten om et års tid. Nytt oppdatert søk er planlagt i mars 2007, med påfølgende referanseevaluering og inkludering av nye studier som oppfyller inklusjonskriteriene i denne rapporten.

## **8. Konklusjon**

Det er funnet middels bra dokumentasjon på at radiofrekvensablasjon er mer effektiv enn farmakologisk behandling av paroksysmal, persisterende og kronisk atrieflimmer bedømt ut fra hvor mange som har atrieflimmer ett år senere. *Vi har bare lav kvalitet på dokumentasjon om komplikasjoner og bivirkninger av disse behandlingene.*

Dokumentasjonen i denne rapporten svarer kun på noen av spørsmålene. Vi vet ikke om andre kateterbehandlinger med andre energiformer enn radiofrekvensablasjon har effekt på atrieflimmer (eller hvordan de er sammenlignet med farmakologisk behandling). Vi vet heller ikke hvor effektiv kateterbehandling er sammenlignet med andre ikke-farmakologiske behandlinger av atrieflimmer (for eksempel maze kirurgi).

## 9. English summary

### Background

Atrial fibrillation is the most common form of heart arrhythmia and its incidence and cost to the community is increasing. For most patients, medication gives a satisfactory solution to the arrhythmia, but some patients do not respond to the medication. There is an increasing variety of non-pharmacological treatments available, one of the more popular and promising alternatives is the use of radiofrequency catheter ablation. It is important to have a critical evaluation of all new methods, its effects and usefulness for the patient and potential complications and side effects.

### Aim

We aimed to assess the effectiveness of curative catheter ablation for treatment of atrial fibrillation.

### Methods

Systematic searches were carried out in MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library including CDSR, CENTRAL, DARE and HTA for systematic reviews and RCTs. Two reviewers independently assessed titles and abstracts. Full papers were assessed by the whole group. Catheter ablation (both linear and pulmonary vein isolation) including any of radiofrequency, ultrasound, microwaves, laser and cryo ablation that were compared to any of drug treatment, AV-modification, pacemaker, maze operation or thoracoscopic treatment were included. Main outcomes were all cause mortality, stroke, occurrence of atrial fibrillation 6 months and one year after the procedure, quality of life and freedom from anti arrhythmic medication.

### Results

One high quality systematic review and four RCTs (a total of 380 randomised patients) were included. Two RCTs compared radiofrequency ablation (RFA) with drug treatment, one included only patients refractory to medication and one included only previously untreated patients. The third RCT compared symptomatic patients on an unchanged drug regimen to RFA + drugs. The fourth RCT compared RFA with no treatment in patients with chronic atrial fibrillation. The cohorts in the review reported success ranges from 28% to 57% for linear ablation (3 cohorts, N=117) and success ranges from 62% to 88% for pulmonary vein ablation (6 cohorts, N=551).

Combined atrial fibrillation recurrences 1 year after RFA compared with drug treatment or no treatment from all four RCTs were: RR 0.45 (95% CI 0.31 to 0.65). Atrial fibrillation recurrences 1 year after RFA compared with drug treatment from the three RCTs were: RR 0.36 (95% CI 0.20 to 0.65), compared with no treatment from one RCT were: RR 0.62 (95% CI 0.39 to 0.99). Major complication rates were 0, 3%, 4% and 7%.

### Conclusion

The documentation is limited. However, all four studies reported less recurrence of atrial fibrillation after radio frequency ablation compared with drug treatment or no treatment.

## 10. Referanser

Cappato R, Calkins H, Chen A-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-5.

Chen J, Hoff PI, Erga KS, Rossvoll O, Ohm O-J. A clinical study of patients with and without recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *PACE* 2005; 28: S86-S89.

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; Grade Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-96.

Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Pooranawattanakul S, Kangkagate C, Raungrattanaamporn O, Spiraatanasathavorn C, Punlee K. A randomised clinical trial of the efficacy of radiofrequency catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: S8-S16.

Noorani HZ, Yee R, Marshall D, Connolly S, Nichol G, O'Brien B. Radiofrequency catheter ablation for cardiac arrhythmias: a clinical and economic review. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. Technology report no 25.

Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Bates AR, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Saninelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2006; 354: 934-41.

Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, Turco P, Pascotto P, Fazzari M, Vitale DF. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter ablation for the cure of atrial fibrillation study). *Eur Heart J* 2006; 27: 216-21.

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunter K, Gutleben J, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-40

## Vedlegg 1. Søkestrategier til kurativ kateterablasjon av atrieflimmer

### Radiofrekvensablasjon - Søkestrategier per 08.03.06

#### EMBASE Ovid - SR og RCT

1. Catheter Ablation/
2. (catheter adj1 ablation).tw.
3. Radiofrequency Ablation/
4. Radiofrequency Radiation/
5. (radio adj1 (wave? or frequency)).tw.
6. (radiowave? or radiofrequency).tw.
7. Microwave Radiation/
8. (micro adj1 wave?).tw.
9. microwave?.tw.
10. Laser Surgery/
11. (laser adj1 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
12. Cryosurgery/
13. ((cryo or cryogenic) adj1 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
14. (cryosurgery or cryoablation or cryotherapy or cryotreatment).tw.
15. Ultrasound Therapy/
16. ((ultrasonic or ultrasound) adj1 (ablation or therapy or treatment)).tw.
17. or/1-16
18. Heart Arrhythmia/
19. Heart Atrium Arrhythmia/
20. Heart Fibrillation/
21. Heart Atrium Fibrillation/
22. ((atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) adj1 fibril?ation).tw.
23. or/18-22
24. 17 and 23
25. Systematic Review/
26. meta analysis/
27. metaanalys\$.tw.
28. (meta adj analys\$).tw.
29. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
30. literature study.tw.
31. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
32. cochrane.ab.
33. medline.ab.
34. embase.ab.
35. (psychlit or psyclit).ab.
36. (psychinfo or psycinfo).ab.
37. (cinahl or cinhal).ab.
38. science citation index.ab.
39. bids.ab.
40. cancerlit.ab.
41. reference list\$.ab.
42. bibliograph\$.ab.
43. hand-search\$.ab.



44. relevant journals.ab.
45. manual search\$.ab.
46. selection criteria.ab.
47. data extraction.ab.
48. 46 or 47
49. review.pt.
50. 48 and 49
51. or/25-45,50
52. editorial.pt.
53. letter.pt.
54. Human/
55. Nonhuman/
56. ANIMAL/
57. Animal Experiment/
58. or/55-57
59. 58 not (54 and 58)
60. or/52-53,59
61. 51 not 60
62. Clinical Trial/
63. Randomized Controlled Trial/
64. Randomization/
65. Double Blind Procedure/
66. Single Blind Procedure/
67. Crossover Procedure/
68. PLACEBO/
69. placebo\$.tw.
70. randomi?ed controlled trial\$.tw.
71. rct.tw.
72. random allocation.tw.
73. randomly allocated.tw.
74. allocated randomly.tw.
75. (allocated adj2 random).tw.
76. single blind\$.tw.
77. double blind\$.tw.
78. ((treble or triple) adj blind\$.tw.
79. Prospective study/
80. or/62-79
81. Case study/
82. case report.tw.
83. Abstract report/
84. Letter/
85. Human/
86. Nonhuman/
87. ANIMAL/
88. Animal Experiment/
89. or/86-88
90. 89 not (85 and 89)
91. or/81-84,90
92. 80 not 91
93. 24 and 61

- 94. 24 and 92
- 95. limit 94 to em=2003\$
- 96. limit 94 to em=2004\$
- 97. limit 94 to em=2005\$
- 98. or/95-97
- 99. 93 or 98

## Embase Ovid - RCT

1. Catheter Ablation/
2. (catheter adj2 ablation).tw.
3. Radiofrequency Ablation/
4. Radiofrequency Radiation/
5. (radio adj2 (wave? or frequency)).tw.
6. (radiowave? or radiofrequency).tw.
7. Microwave Radiation/
8. (micro adj2 wave?).tw.
9. microwave?.tw.
10. Laser Surgery/
11. (laser adj2 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
12. Cryosurgery/
13. ((cryo or cryogenic) adj2 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
14. (cryosurgery or cryoablation or cryotherapy or cryotreatment).tw.
15. Ultrasound Therapy/
16. ((ultrasonic or ultrasound) adj2 (ablation or therapy or treatment)).tw.
17. or/1-16
18. Heart Arrhythmia/
19. Heart Atrium Arrhythmia/
20. Heart Fibrillation/
21. Heart Atrium Fibrillation/
22. ((atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) adj2 fibril?ation).tw.
23. or/18-22
24. Catheter Ablation/
25. ablation.tw.
26. or/24-25
27. Pulmonary Vein/
28. pulmonary vein?.tw.
29. or/27-28
30. Clinical Trial/
31. Randomized Controlled Trial/
32. Randomization/
33. Double Blind Procedure/
34. Single Blind Procedure/
35. Crossover Procedure/
36. PLACEBO/
37. placebo\$.tw.
38. randomi?ed controlled trial\$.tw.
39. rct.tw.
40. random allocation.tw.
41. randomly allocated.tw.
42. allocated randomly.tw.
43. (allocated adj2 random).tw.
44. single blind\$.tw.
45. double blind\$.tw.
46. ((treble or triple) adj blind\$).tw.
47. Prospective study/
48. or/30-47

49. Case study/
50. case report.tw.
51. Abstract report/
52. Letter/
53. Human/
54. Nonhuman/
55. ANIMAL/
56. Animal Experiment/
57. or/54-56
58. 57 not (53 and 57)
59. or/49-52,58
60. 48 not 59
61. 17 and 23 and 60
62. 23 and 26 and 29 and 60
63. or/61-62
64. limit 63 to em=2004\$
65. limit 63 to em=2005\$
66. limit 63 to em=2006\$
67. or/64-66

## Medline Ovid - SR og RCT

1. Catheter Ablation/
2. (catheter adj1 ablation).tw.
3. Radio Waves/
4. (radio adj1 (wave? or frequency)).tw.
5. (radiowave? or radiofrequency).tw.
6. Microwaves/
7. (micro adj1 wave?).tw.
8. microwave?.tw.
9. Laser Surgery/
10. (laser adj1 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
11. Cryosurgery/
12. ((cryo or cryogenic) adj1 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
13. (cryosurgery or cryoablation or cryotherapy or cryotreatment).tw.
14. Ultrasonic Therapy/
15. ((ultrasonic or ultrasound) adj1 (ablation or therapy or treatment)).tw.
16. or/1-15
17. Arrhythmia/
18. Atrial Fibrillation/
19. ((atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) adj1 fibril?ation).tw.
20. or/17-19
21. 16 and 20
22. Meta-analysis/
23. (meta adj analy\$).tw.
24. metaanaly\$.tw.
25. meta analysis.pt.
26. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
27. literature study.tw.
28. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
29. exp Review Literature/
30. cochrane.ab.
31. medline.ab.
32. embase.ab.
33. (psychlit or psyclit).ab.
34. (psychinfo or psycinfo).ab.
35. (cinahl or cinhal).ab.
36. science citation index.ab.
37. bids.ab.
38. cancerlit.ab.
39. reference list\$.ab.
40. bibliograph\$.ab.
41. hand-search\$.ab.
42. relevant journals.ab.
43. manual search\$.ab.
44. selection criteria.ab.
45. data extraction.ab.
46. 44 or 45
47. review.pt.

48. 46 and 47
49. or/22-43,48
50. comment.pt.
51. letter.pt.
52. editorial.pt.
53. animal/
54. human/
55. 53 not (53 and 54)
56. or/50-52,55
57. 49 not 56
58. randomized controlled trial.pt.
59. controlled clinical trial.pt.
60. 58 or 59
61. limit 60 to human
62. limit 61 to ed=2003\$
63. limit 61 to ed=2004\$
64. limit 61 to ed=2005\$
65. or/62-64
66. 21 and 57
67. 21 and 65
68. 66 or 67

## Medline Ovid - RCT

1. Catheter Ablation/
2. (catheter adj3 ablation).tw.
3. Radio Waves/
4. (radio adj3 (wave? or frequency)).tw.
5. (radiowave? or radiofrequency).tw.
6. Microwaves/
7. (micro adj3 wave?).tw.
8. microwave?.tw.
9. Laser Surgery/
10. (laser adj3 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
11. Cryosurgery/
12. ((cryo or cryogenic) adj3 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
13. (cryosurgery or cryoablation or cryotherapy or cryotreatment).tw.
14. Ultrasonic Therapy/
15. ((ultrasonic or ultrasound) adj3 (ablation or therapy or treatment)).tw.
16. or/1-15
17. Arrhythmia/
18. Atrial Fibrillation/
19. ((atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) adj3 fibril?ation).tw.
20. or/17-19
21. Catheter Ablation/
22. ablation.tw.
23. or/21-22
24. Pulmonary Veins/
25. pulmonary vein?.tw.
26. or/24-25
27. randomized controlled trial.pt.
28. controlled clinical trial.pt.
29. or/27-28
30. 16 and 20 and 29
31. 20 and 23 and 26 and 29
32. or/30-31
33. comment.pt.
34. letter.pt.
35. editorial.pt.
36. animal/
37. human/
38. 36 not (36 and 37)
39. or/33-35,38
40. 32 not 39
41. limit 40 to ed=2004\$
42. limit 40 to ed=2005\$
43. limit 40 to ed=2006\$
44. or/41-43

## **Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations**

1. (catheter adj4 ablation).tw.
2. (radio adj4 (wave? or frequency)).tw.
3. (radiowave? or radiofrequency).tw.
4. (micro adj4 wave?).tw.
5. microwave?.tw.
6. (laser adj4 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
7. ((cryo or cryogenic) adj4 (surgery or ablation or therapy or treatment)).tw.
8. (cryosurgery or cryoablation or cryotherapy or cryotreatment).tw.
9. ((ultrasonic or ultrasound) adj4 (ablation or therapy or treatment)).tw.
10. ((pulmonary adj3 vein?) and ablation).tw.
11. or/1-10
12. ((atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) adj4 fibril?ation).tw.
13. 11 and 12



## Cochrane Library – CENTRAL

#1
<u>MeSH descriptor Catheter Ablation, this term only in MeSH products</u>
#2
<u>MeSH descriptor Radio Waves, this term only in MeSH products</u>
#3
<u>MeSH descriptor Microwaves, this term only in MeSH products</u>
#4
<u>MeSH descriptor Laser Surgery, this term only in MeSH products</u>
#5
<u>MeSH descriptor Cryosurgery, this term only in MeSH products</u>
#6
<u>MeSH descriptor Ultrasonic Therapy, this term only in MeSH products</u>
#7
<u>catheter next ablation in Record Title or catheter next ablation in Abstract in all products</u>
#8
<u>radio next (wave* or frequency) in Record Title or radio next (wave* or frequency) in Abstract in all products</u>
#9
<u>radiowave* or radiofrequency in Record Title or radiowave* or radiofrequency in Abstract in all products</u>
#10
<u>micro next wave* in Record Title or micro next wave* in Abstract in all products</u>
#11
<u>microwave* in Record Title or microwave* in Abstract in all products</u>
#12
<u>laser near/1 (surgery or ablation or therapy or treatment) in Record Title or laser near/1 (surgery or ablation or therapy or treatment) in Abstract in all products</u>
#13
<u>(cryo or cryogenic) near/1 (surgery or ablation or therapy or treatment) in Record Title or (cryo or cryogenic) near/1 (surgery or ablation or therapy or treatment) in Abstract in all products</u>
#14
<u>cryosurgery or cryoablation or cryotherapy or cryotreatment in Record Title or cryosurgery or cryoablation or cryotherapy or cryotreatment in Abstract in all products</u>
#15
<u>(ultrasonic or ultrasound) near/1 (ablation or therapy or treatment) in Record Title or (ultrasonic or ultrasound) near/1 (ablation or therapy or treatment) in Abstract in all products</u>
#16
<u>MeSH descriptor Arrhythmia, this term only in MeSH products</u>
#17
<u>MeSH descriptor Atrial Fibrillation, this term only in MeSH products</u>
#18
<u>(atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) near/1 fibril*ation in Record Title or (atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) near/1 fibril*ation in Abstract in all products</u>
#19
<u>(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)</u>
#20
<u>(#16 OR #17 OR #18)</u>
#21
<u>(#19 AND #20)</u>

## **Cochrane Library – CENTRAL**

#1

MeSH descriptor Pulmonary Veins, this term only in MeSH products

#2

pulmonary next vein\* in Record Title or pulmonary next vein\* in Abstract in all products

#3

MeSH descriptor Catheter Ablation, this term only in MeSH products

#4

ablation in Record Title or ablation in Abstract in all products

#5

MeSH descriptor Arrhythmia, this term only in MeSH products

#6

MeSH descriptor Atrial Fibrillation, this term only in MeSH products

#7

(atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) near/1 fibril\*ation in Record Title or (atrial or auricular or atrium or heart or cardiac or cardial) near/1 fibril\*ation in Abstract in all products

#8

(#1 OR #2)

#9

(#3 OR #4)

#10

(#5 OR #6 OR #7)

#11

(#8 AND #9 AND #10)

## Vedlegg 2a. Sjekkliste for systematiske oversikter til Kurativ kateterbehandling av atrieflimmer

Navn og dato:

Forfatter:

Publisert:

Tittel på den systematiske oversikten:

1. Ble det foretatt et litteratursøk?

- Ja  
 Nei

2. Var det klare inklusjonskriterier av primærstudiene?

(Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt til å bestemme hvilke studies som skulle inkluderes eller ikke?)

- Ja  
 Nei

Om Nei til spørsmål 1 og 2 så er det ikke en systematisk oversikt så da ekskluderes oversikten og vurderes ikke videre.

3a. Hvilke sammenligninger er inkludert i den systematiske oversikten?

- Kateterbehandling versus medikamentell behandling for
- Radiofrekvensablasjon
  - Ultralyd
  - Mikrobølger
  - Laser
  - Kulde (cryo)
- Kateterbehandling versus AV-knutemodifikasjon for
- Radiofrekvensablasjon
  - Ultralyd
  - Mikrobølger
  - Laser
  - Kulde (cryo)
- Kateterbehandling versus AV-knuteablasjon kombinert med pacemakerinnsettelse for
- Radiofrekvensablasjon
  - Ultralyd
  - Mikrobølger
  - Laser
  - Kulde (cryo)
- Kateterbehandling versus Maze operasjon for
- Radiofrekvensablasjon
  - Ultralyd
  - Mikrobølger
  - Laser
  - Kulde (cryo)

- Kateterbehandling versus Torakoskopisk behandling (kikhull) for
- Radiofrekvensablasjon
  - Ultralyd
  - Mikrobølger
  - Laser
  - Kulde (cryo)

Om radiofrekvensablasjon, ble det brukt:

- Atrieablasjon
- Lungeveneisolasjon

3b. Hvilke pasientgrupper er inkludert i den systematiske oversikten?

- Paroksysmal atrieflimmer
- Persisterende atrieflimmer
- Kronisk atrieflimmer

- Pasientene er ikke tidligere behandlet
- Pasientene har ikke respondert bra til medikamentell behandling
- Blandet pasientutvalg inkludert

3c. Hvilke av hovedutfallsmålene er inkludert?

- Totaldødelighet
- Slag
- Hvor mange atrieflimmer 6 måneder etter
- Hvor mange atrieflimmer 1 år etter
- Livskvalitet
- Medikamentfri fra rytmestabiliserende medisiner

3d. Hvilke av sekundærutfallsmålene er inkludert?

- Re/ etterbehandling – ny prosedyre
- Kardiologisk relatert dødelighet
- Tidlig komplikasjoner (under sykehusopphold)
- Senkomplikasjoner: spiserørsmistel (atrie), lungevenestenose, hjerneslag/ emboli

4. Var søket så bra og omfattende at det er sannsynlig at alle relevante studier er funnet?

- Ja
- Nei

5. Har forfatteren klart beskrevet kriteriene de brukte for å vurdere validiteten av de inkluderte studiene?

- Ja  
 Nei

6. Hvilke studiedesign er det på de studiene som er inkludert i oversikten?

- RCT  
 Observasjonsstudier  
 Annet

7. Er kvaliteten på de inkluderte studiene vurdert ved hjelp av relevante kriterier?

- Ja  
 Nei

8. Er metodene som er brukt til å sammenfatte resultatene (for å konkludere) klart beskrevet? (Spørsmålet gjelder både for meta- analyser og kvalitative/ beskrivende oppsummeringer)

- Ja  
 Nei

9. Ble resultatene fra de ulike studiene sammenfattet forsvarlig i forhold til problemstillingen kurativ kateterbehandling for atrieflimmer?

- Ja  
 Nei

10. Er resultatene fra de ulike studiene samsvarende med hverandre?

- Ja  
 Nei

11. Støttes forfatterens konklusjoner av data som er inkludert i oversikten?

- Ja  
 Nei

12. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten? (I relasjon til spørsmålet om effekten av kurativ kateterbehandling av atrieflimmer)

- Høy kvalitet  
 Middels kvalitet  
 Lav kvalitet

## Vedlegg 2b. Sjekkliste for randomiserte kontrollerte studier til Kurativ kateterbehandling av atrieflimmer

Navn og dato:

Forfatter:

Publisert:

Tittel på den randomiserte kontrollerte studie artikkelen:

1. Ble pasientene tilfeldig fordelt (randomisert) til de forskjellige behandlingsgruppene?

- Ja  
 Nei

2. Var randomiseringen skjult?

- Ja  
 Uklart  
 Nei

3a. Hvilke sammenligninger er inkludert i den randomiserte kontrollerte studien?

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Kateterbehandling versus medikamentell behandling for                            | <input type="checkbox"/> Radiofrekvensablasjon<br><input type="checkbox"/> Ultralyd<br><input type="checkbox"/> Mikrobølger<br><input type="checkbox"/> Laser<br><input type="checkbox"/> Kulde (cryo) |
| <input type="checkbox"/> Kateterbehandling versus AV-knutemodifikasjon for                                | <input type="checkbox"/> Radiofrekvensablasjon<br><input type="checkbox"/> Ultralyd<br><input type="checkbox"/> Mikrobølger<br><input type="checkbox"/> Laser<br><input type="checkbox"/> Kulde (cryo) |
| <input type="checkbox"/> Kateterbehandling versus AV-knuteablasjon kombinert med pacemakerinnsettelse for | <input type="checkbox"/> Radiofrekvensablasjon<br><input type="checkbox"/> Ultralyd<br><input type="checkbox"/> Mikrobølger<br><input type="checkbox"/> Laser<br><input type="checkbox"/> Kulde (cryo) |
| <input type="checkbox"/> Kateterbehandling versus Maze operasjon for                                      | <input type="checkbox"/> Radiofrekvensablasjon<br><input type="checkbox"/> Ultralyd<br><input type="checkbox"/> Mikrobølger<br><input type="checkbox"/> Laser<br><input type="checkbox"/> Kulde (cryo) |

- Kateterbehandling versus Torakoskopisk behandling (kikhull) for
- Radiofrekvensablasjon
  - Ultralyd
  - Mikrobølger
  - Laser
  - Kulde (cryo)

Om radiofrekvensablasjon, ble det brukt:

- Atrieablasjon
- Lungeveneisolasjon

3b. Hvilke pasientgrupper er inkludert i den systematiske oversikten?

- Paroksysmal atrieflimmer
- Persisterende atrieflimmer
- Kronisk atrieflimmer

- Pasientene er ikke tidligere behandlet
- Pasientene har ikke respondert bra til medikamentell behandling
- Blandet pasientutvalg inkludert

3c. Hvilke av hovedutfallsmålene er inkludert?

- Totaldødelighet
- Slag
- Hvor mange atrieflimmer 6 måneder etter
- Hvor mange atrieflimmer 1 år etter
- Livskvalitet
- Medikamentfri fra rytmestabiliserende medisiner

3d. Hvilke av sekundærfallsmålene er inkludert?

- Re/ etterbehandling – ny prosedyre
- Kardiologisk relatert dødelighet
- Tidlig komplikasjoner (under sykehusopphold)
- Senkomplikasjoner: spiserørsfistel (atrie), lungevenestese, hjerneslag/ emboli

4. Var gruppene like ved oppstart av studien? Se etter om det er lik fordeling av prognostiske faktorer og andre karakteristika.

- Ja
- Delvis
- Nei

5. Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?

- Ja
- Uklart
- Nei

6. Er pasientene uvitende (blindet) med hensyn til hvilken gruppe de er i?

- Ja
- Uklart
- Nei

7. Er behandlerne (legen) uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?

- Ja
- Uklart
- Nei

8. Er den som vurderte resultatene evt analyserte dataene uvitende om hvilke tiltak pasientene fikk?

- Ja
- Uklart
- Nei

9. Er pasientene analysert i den gruppen de først ble randomisert til? (intention to treat?)

- Ja
- Uklart
- Nei

10. Er det gjort rede for alle pasientene ved slutten av studien?

- Ja
- Uklart
- Nei

11. Er målingen av alle relevante utfall/ endepunkter utført standardisert, gyldig og pålitelig?

- Ja
- Uklart
- Nei

12. Er resultatene presise? (er det oppgitt konfidensintervall eller p-verdier?)

- Ja
- Nei



### Vedlegg 3a. Tabell over ekskluderte oversiktsartikler

Referanse	Årsak til ekskludering
Dong 2005	Ikke nok informasjon om inklusjonskriterier til at vi kan klassifisere som systematisk oversikt
Finta 2004	Systematisk oversikt, men av så lav kvalitet at den ekskluderes. Vi vurderte at søket ikke sannsynlig ville finne alle relevante studier, de inkluderte studiene ble ikke vurdert for kvalitet eller relevans og det er uklart sammenfatning av resultatene
Hazel 2004	Utenfor vårt mandat (kirurgisk behandling)
Khargi 2005	Utenfor vårt mandat (kirurgisk behandling)
SBU Alert 2005	Ikke nok informasjon om søk og inklusjonskriterier til at vi kan klassifisere som systematisk oversikt
Wood 2000	Utenfor vårt mandat (sammen med pacing)
Yee 2003	Samme oversikten som presentert i Noorani 2002, det vil si at denne informasjonen allerede er inkludert

### Vedlegg 3b. Tabell over ekskluderte randomiserte kontrollerte studier

Referanse	Årsak til ekskludering
Natale 2000	Utenfor vårt mandat (ikke atrieflimmer)

**Vedlegg 4. Tabell over inkluderte randomiserte kontrollerte studier. Kurativ kateterbehandling sammenlignet med farmakologisk behandling av atrieflimmer.**

Study	Patients	Intervention: Radiofrequency ablation	Control: No treatment	Follow up	Results	Allocation concealment
Oral 2006	146 patients with chronic atrial fibrillation (atrial fibrillation had been present for more than six months), and a mean of two previously ineffective antiarrhythmic drugs	Circumferential pulmonary-vein radiofrequency ablation. Patients were given 200 mg amiodarone per day six weeks before ablation, and for three months after ablation. Age 55 (9) years.	Patients were given, amiodarone 200 mg/day after randomisation for three months, transthoracic cardioversion when necessary. Age 58 (8) years.	3, 6, and 12 months. Complete follow up.	Freedom from recurrent atrial fibrillation and atrial flutter in the absence of anti arrhythmic drugs after 1 year: 55/57 (74%) in RFA group and 40/69 (58%) in the control group. No complications reported. Two patients in the RFA group and one patient in the control group received a pacemaker. One patient died of pneumonia seven months after ablation. 53 of the 69 patients (77%) allocated to the control group underwent radiofrequency catheter within the observation period, however ITT analysis was performed.	Yes

Study	Patients	Intervention: Radiofrequency ablation	Control: Drug medication	Follow up	Results	Allocation concealment
Stabile 2006	137 patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation who were intolerant of antiarrhythmic drugs or in whom two or more antiarrhythmic drug regimens had failed	Radiofrequency ablation, cavo-tricuspid and left inferior pulmonary vein-mitral isthmus ablation plus circumferential pulmonary vein ablation AND continuing the previous ineffective antiarrhythmic drug therapy. Age 62 (9) years	Antiarrhythmic drug therapy, preferentially amiodarone. Age 62 (11) years	4, 7, 10 and 13 months. Complete follow up.	AF recurrence after 1 year: 63/69 (91%) in control group and 30/68 (44%) in RFA group. No PV stenosis reported. Control group: one transient ischemic attack, two cancer (one died), and one sudden death. Ablation group: one stroke during ablation, this person died 9 months later. Hospitalisation: median per-patient number of hospitalisation after ablation 1 (1 to 2) and control 2 (1 to 2)	Yes

Study	Patients	Intervention: Radiofrequency ablation	Control: Drug medication	Follow up	Results	Allocation concealment
Wazni 2005	70 patients with paroxysmal (3 persistent) atrial fibrillation who had not been treated with antiarrhythmic drugs	Radiofrequency ablation, pulmonary vein isolation, all four pulmonary veins were isolated. Age 53 (8) years.	Antiarrhythmic drug at the maximum tolerable dose, with amiodarone only administered after at least two others had failed. Age 54 (8) years.	3, 6 and 12 months. Two patients in the drug group and one patient in the RFA group were lost to follow up (although confirmed alive).	AF recurrence after 1 year: 22/35 (63%) in control group and 4/32 (13%) in RFA group. No thromboembolic events. One asymptomatic moderate pulmonary vein stenosis was documented in one of the RFA treated patients. Quality of life at 6 months follow up are reported better after radiofrequency ablation but the scale is not presented and there is inconsistency in the table. Hospitalisation (excluding the first two months): 19/35 (54%) in the drug group and 3/32 (9%) in the RFA group.	Yes

Study	Patients	Intervention: Radiofrequency ablation	Control: Drug medication	Follow up	Results	Allocation concealment
Krittayaphong 2003	30 patients with symptomatic paroxysmal or persistent atrial fibrillation who were refractory to medication	Radiofrequency ablation, pulmonary vein isolation and linear ablation. General anaesthesia was administered. Age 55 (10) years	Antiarrhythmic drug therapy, amiodarone. Age 49 (15) years.	1, 3, 6 and 12 months. Complete follow up	AF recurrence after 1 year: 9/15 (60%) in control group and 3/15 (21%) in the RFA group. The frequency of symptoms was reported to be similar between groups (p=0.3). The general health score was reported better (p=0.048) after RFA than drugs but similar physical functioning scores between groups (p=0.7). RFA caused one stroke from cerebral infarction immediately after procedure.	Unclear

## Vedlegg 5. Kort introduksjon til GRADE

GRADE er en relativt ny framgangsmåte som ble utviklet etter en evaluering av andre graderingssystemer (GRADE Working Group 2004). Metoden viser tydelig hvilke kjennetegn ved studiene som er vurdert og hvilke vurderinger som er blitt gjort. En studie på et i utgangspunktet lavt nivå kan bli gradert opp, og en studie på høyt nivå kan graderes ned.

Utgangspunktet for bruk av GRADE er spørsmålet oversikten søker å besvare. Spørsmålet definerer hvilke virkemidler eller intervensjoner som sammenliknes (f.eks. massasje versus varmebehandling), hvilke mennesker intervensjonen skal testes på (f.eks. voksne med akutte korsryggsmerter), og hvilke utfall som er av interesse (f.eks. positive utfall som mindre smerte eller negative utfall som bivirkninger).

I GRADE-systemet utvikles det en profil for det spesifikke spørsmålet som skal belyses. En GRADE-profil viser graderingen av kvaliteten på dokumentasjonen for hvert utfall som er definert. I tillegg presenteres en oppsummering.

### Kriterier for kvalitetsvurdering med GRADE

*Studietype* deles inn i to hovedkategorier: randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier.

*Studiekvalitet* handler om metode og utførelse. For hvert av utfallene må studiekvaliteten vurderes (dette er vanligvis allerede utført som del av den systematiske oversikten). Vi noterer hvorfor kvaliteten eventuelt blir nedgradert.

*Konsistens* eller samsvar mellom studiene handler om hvor like effektestimaterne for hvert utfall er. Heterogenitet (manglende samsvar) kan vise seg ved at resultatene fra forskjellige studier peker i forskjellige retninger, eller at det er stor forskjell i effektstørrelse mellom ulike studier. Er det uforklarlig heterogenitet i resultatene, nedgraderer vi kvaliteten for dette utfallet. Hvis heterogenitet kan forklares ved forskjeller i pasientkarakteristika, diagnose eller risikogruppe, bør man lage egen profil for hver av disse gruppene.

*Direkthet* handler om hvor like studiedeltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til spørsmålet som stilles:

- Har vi grunn til å tro at studiedeltakerne ikke er representative for pasientene dokumentasjonen skal brukes på, for eksempel hvis de er sykere eller eldre, nedgraderes kvaliteten for dette utfallet.
- Hvis intervensjonen er vesentlig forskjellig fra den som spørsmålet egentlig beskriver, for eksempel med hensyn til type legemiddel, dosering eller behandlingsintensitet, nedgraderes kvaliteten for dette utfallet.
- Er utfallet viktig, riktig målt og direkte relevant til spørsmålet? Bruk av surrogatutfall kan gi misvisende resultater.
- En annen form for mangel på direkthet er når det mangler direkte sammenlikning mellom de to intervensjonene som vurderes: for eksempel om man vil sammenlikne effekten av A og B, men bare finner A sammenliknet med placebo og B sammenliknet med placebo.

Andre vurderinger inkluderer om det er *for lite data* og stor usikkerhet i resultatene. Dersom vi har grunn til å tro at det foreligger *publikasjonsskjevhet* nedgraderes kvaliteten for det

aktuelle utfallet. GRADE-systemet har også kriterier for å oppgradere kvaliteten på dokumentasjonen blant annet når vi finner en sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall – og en dose/responseeffekt (jo sterkere ”dose” av intervensjonen, jo sterkere respons).

Av tabellen nedenfor fremgår det hvordan studier vurderes etter de aktuelle kriteriene.

I utgangspunktet bedømmes kvaliteten slik:	Studietype	Nedgrader ved:	Oppgrader ved:
<b>Høy</b>	Randomiserte, kontrollerte studier	<b>Studiekvalitet:</b> -1 <sup>1</sup> : Alvorlige svakheter -2 <sup>2</sup> : Svært alvorlige svakheter	<b>Sterk sammenheng</b> +1: Sterk sammenheng, ingen konfundering, høy grad av konsistens og direktehet <sup>3</sup> +2: Svært sterk sammenheng, ingen validitetsbegrensninger og høy grad av direktehet <sup>4</sup>
<b>Middels</b>		-1: Viktig inkonsistens	
<b>Lav</b>	Observasjonsstudier	<b>Direktehet</b> -1: Noe usikkerhet -2: Stor usikkerhet	+1: Dose-respons-effekt
<b>Veldig lav</b>	All annen informasjon	-1: For lite (eller upresise) data  -1: Stor sannsynlighet for publikasjonsskjevhet	+1: Alle kjente forvekslingsfaktorer ville ha redusert effekten

I GRADE håndteres både randomiserte og ikke-randomiserte design på en nyansert måte. Sett at det dreier seg om et effektspørsmål og dokumentasjonen består av randomiserte kontrollerte studier. I utgangspunktet er det et godt grunnlag for å trekke konklusjoner om effektestimater. Dersom det imidlertid er svakheter i måten forsøkene ble utformet og gjennomført på, kan kvalitetsbedømmelsen bli nedjustert ett trinn, eller ved svært alvorlige svakheter justeres ned to trinn (til lav kvalitet). Hvis forsøkene i tillegg har relativt få observasjoner (lite data), kan kvaliteten nedgraderes ytterligere (til veldig lav kvalitet).

I et annet tilfelle kan et effektspørsmål bare være bedømt ved hjelp av observasjonsstudier (kohort- eller kasus-kontrollstudier). Da vet vi at faren for å feilbedømme effekten er større (enn ved randomiserte forsøk) og i utgangspunktet vurderes dokumentasjonen til å være av lav kvalitet. Dersom det imidlertid er påvist en sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall, kan kvaliteten på dokumentasjonen oppgraderes ett trinn. Hvis studiene i tillegg tyder på en klar sammenheng mellom dosering av intervensjonen og respons på utfallet, kan kvaliteten på dokumentasjonen oppgraderes ennå ett trinn og alt i alt vurderes som høy.

<sup>1</sup> Gå ned en grad (for eksempel fra høy til middels kvalitet)

<sup>2</sup> Gå ned to grader (for eksempel fra høy til lav kvalitet)

<sup>3</sup> Relativ risiko >2 basert på konsistente resultater fra to eller flere studier og det er usannsynlig at det er andre viktige forvekslingsfaktorer det ikke er kontrollert for

<sup>4</sup> Relativ risiko >5 basert på direkte kunnskap uten validitetsbegrensninger