

AV-KNUTEABLASJON – EN UNDERVURDERT BEHANDLING?

Arleen Aune, Peter Schuster*, Per Ivar Hoff, Svein Færevstrand*, Hjereteavdelingen Haukeland universitetssykehus og *Klinisk Institutt K2, Universitetet i Bergen

Ablasjon av AV-knuten har som formål å redusere ventrikkelfrekvensen ved behandlingsrefraktær atrieflimmer med rask overledning. Behandlingen gir fullstendig AV-blokk og må kombineres med implantasjon av en permanent pacemaker. Hos pasienter med kronisk atrieflimmer og etablert resynkroniserende biventrikulær pacemaker (CRT) oppnås komplett biventrikulær pacing med bedret livskvalitet.

Den første AV-knuteablasjonen hos mennesker ble gjort i 1981, med å avgi et likestrømssjokk på 300-600 J via pacekateter mot His-bunten. Metoden ble kalt «fulgurasjon» og ble på slutten av 1980-tallet erstattet med radiofrekvensablasjon som viste seg mer effektiv med mindre komplikasjoner.

En tilstreber å blokkere AV-overledningen proksimalt slik at man oppnår en stabil nodal erstatningsrytme. Dette gjøres gjennom ablasjon i høyre atrium. Distal pol av ablasjonskateteret plasseres ved det mest proksimale signal fra His slik at energi leveres på AV-knuten og ikke på His-bunten (figur 1). Energi leveres med 60-65 °C og 40-50 W energi i 60 sekunder, ev. flere ganger til en oppnår AV-blokk.

På begynnelsen av 1990-tallet gjorde man forsøk på AV-knutemodifisering med isolert ablasjon av langsomt ledende AV-bane. Man håpet å oppnå frekvenskontroll uten totalt AV-blokk. Denne metoden viste seg å ha en rekke ulemper, inkludert utilsiktet totalt AV-blokk hos noen og manglende frekvenskontroll hos andre. AV-knutemodifisering brukes ikke lenger rutinemessig.

Effektivitet

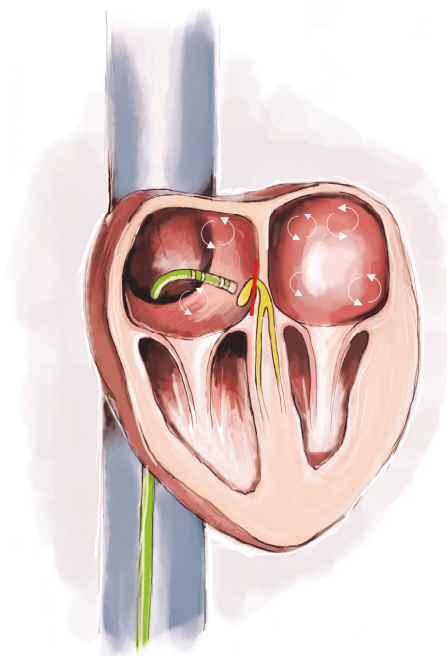
Ablasjon av AV-knuten gir fullstendig blokkering hos mer enn 95 % av pasientene, som derved blir pacemakeravhengige. Omkring 1/3 får ingen erstatningsrytme etter prosedyren[1]. Det er uendret fibrilering i ariet etter ablasjonen, og anti-

koagulasjon må videreføres etter vanlige retningslinjer.

Pasienter med atrieflimmer har økt sannsynlighet for å utvikle hjertesvikt. Mekanismene bak redusert slagvolum er antatt å være redusert atriebidrag, takykardi og uregelmessig ventrikkelaksjon. Frekvenskontroll og regelmessig ventrikkelaksjon oppnås hos de aller fleste pasientene ved pacemakerimplantasjon og ablasjon av AV-knuten.

Komplikasjoner

Andel prosedyrrelaterte komplikasjoner er ca. 3 %, hvorav alvorlige komplikasjoner utgjør < 2 %. Studier viser økt forekomst av ventrikulære arytmier og plutselig død



Figur 1: Radiofrekvensablasjon av AV-knuten fra høyre atrium (Illustrasjon av Robert Høyem)

etter AV-knuteablasjon. I en studie døde 1,2 % av pasientene i løpet av de første 48 timene etter prosedyren [2]. En høy andel av pasientene har komorbiditet med strukturell kardiovaskulær sykdom som kan være substrat for ventrikulære takyarytmier. Mulige prosedyrerelaterte årsaker til plutselig død er pacesvikt og repolariseringsforstyrrelse sekundært til plutselig reduksjon av ventrikkelfrekvensen. Det siste kan man unngå med å programmere pacefrekvensen på 80 slag pr. minutt den første uken etter AV-knuteablasjonen [3, 4]. Andre komplikasjoner kan være lyskehematom, trikuspidalinsuffisiens, perforasjon til perikard, infeksjoner og komplikasjoner assosiert med pacemakerimplantasjon. Pacesvikt er sjeldent. Særlig hos pasienter med biventrikulær pacemaker er det lav sannsynlighet for at total pacesvikt vil inntreffe. Det foreligger imidlertid ikke studier med observasjonstid tilsvarende pacemakers batterilevetid.

Pasienter med terapiresistent rask atrieflimmer

Under atrieflimmer kan den elektriske aktiviteten i atriet være > 400 slag per minutt. Takket være AV-knutens egenskaper ledes ikke alle signalene til ventrikkelen. Typisk ventrikkelfrekvens er 90-170 slag per minutt. Døgnvariasjonen må kartlegges individuelt med overvåking av hjertefrekvens i hvile og under anstrengelse (f.eks. Holter-monitorering og arbeids-EKG). Målet med behandlingen hos denne pasientgruppen er å hindre rask ventrikkelfrekvens og slik unngå hemodynamisk ustabilitet, plagsomme symptomer og takykardiutløst kardiomyopati.

I følge ESC sine retningslinjer om håndtering av atrieflimmer fra 2010 skal AV-knuteablasjon vurderes når ventrikkelfrekvensen ikke kan kontrolleres med adekvat medikamentell behandling, og når antiarytmisk behandling ikke kan forhindre atrieflimmer eller er assosiert med intolerable bivirkninger (klasse IIa, evidensnivå B). Videre skal behandlingen vurderes hos pasienter med permanent atrieflimmer og indikasjon for CRT, og med lavere anbefaling ved takykardiutløst kardiomyopati, og hos

pasienter med hjertesvikt og CRT [5]. Se tabell 1 for mer fullstendige anbefalinger.

Det er vanlig å implantere pacemakern minst 4 uker før AV-knuteablasjonen for å sikre normal pacemakerfunksjon. Ofte vil pacemaker og frekvensbremsende medikasjon være tilstrekkelig behandling. Kontinuerlig eller høy grad av ventrikkelpacing som en får etter AV-knuteablasjon, gir dyssynkron venstre ventrikkel-kontraksjon, som kan føre til utvikling eller forverring av venstre ventrikkel-dysfunksjon. Det er derfor anbefalt å vurdere CRT som pacingmodus hos pasienter med lette hjertesviktssymptomer (NYHA II) og moderat redusert systolisk venstre ventrikkelfunksjon (LVEF < 45 %) [5].

Langtidseffekter

Flere randomiserte studier viser at AV-knuteablasjon og pacemaker forbedrer en rekke kliniske utfall hos pasienter med refraktær atrieflimmer [1, 6-8]. En metaanalyse med mer enn 1000 pasienter viste signifikant bedring i livskvalitet, ventrikkelfunksjon, fysisk kapasitet og redusert behov for legehjelp [6]. Effekt på harde endepunkter er ikke påvist [1].

Pasienter med kardial resynkroniseringsterapi (CRT)

CRT er i dag en etablert og veldokumentert behandling for pasienter med kronisk hjertesvikt, venstre grenblokk eller QRS >150ms uten venstre grenblokk, venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$, og NYHA-funksjonsklasse II-IV på tross av adekvat medikamentell behandling. For å sikre best mulig effekt er det nødvendig med tilnærmet 100 % biventrikulær pacing [9].

Hjertesvikt og atrieflimmer har økende prevalens, predisponerer direkte for hverandre og kombinasjonen er forbundet med dårlig prognose. Permanent atrieflimmer finner en hos 20-30 % av pasientene med indikasjon for CRT, og ved progresjon av hjertesvikten øker forekomsten av atrieflimmer ytterligere. Hos disse pasientene kan atrieflimmer og atrioventrikulær dyssynkroni føre til høyt antall fusjons- og pseudofusjonsslag som reduserer andelen effektiv biventrikulær pacing, og bidrar til at pasienten blir en klinisk ikke-responder på CRT. Brutt AV-overledning vil i de fleste

Anbefaling	Klasse	Evidens-nivå
AV-knuteablasjon bør vurderes ved permanent atrieflimmer når ventrikkelfrekvensen ikke kan kontrolleres med optimal medikamentell behandling, og antiarytmisk behandling heller ikke kan forhindre atrieflimmer eller er assosiert med intolerable bivirkninger, og kurativ ablasjon ikke er indisert, har sviktet eller er avslått.	Ila	B
AV-knuteablasjon bør vurderes hos pasienter med permanent atrieflimmer og indikasjon for CRT (NYHA klasse III eller ambulatorisk klasse IV tross optimal medikamentell behandling, LVEF < 35 %, QRS-bredde > 130 ms).	Ila	B
AV-knuteablasjon bør vurderes hos ikke-respondere på CRT når atrieflimmer hindrer effektiv resynkronisering på tross av behandling med amiodaron, eller amiodaron er kontraindisert.	Ila	C
Hos pasienter med alvorlig nedsatt venstre ventrikkelfunksjon (LVEF < 35 %) og hjertesvikt i NYHA klasse III eller IV må en vurdere CRT som pacingmodus ved AV-knuteablasjon uansett type atrieflimmer.	Ila	C
AV-knuteablasjon kan vurderes ved mistanke om takykardiøst kardiomyopati når en ikke får tilstrekkelig ventrikkelfrekvenskontroll med medikamenter og dersom kurativ ablasjon ikke er indisert, har sviktet eller er avslått.	IIb	C
Hos pasienter i NYHA klasse I og II med permanent atrieflimmer og EF < 35 % kan en vurdere AV-knuteablasjon og CRT når optimal medikamentell behandling gir utilstrekkelig frekvenskontroll eller fører til bivirkninger.	IIb	C

Tabell 1: ESCs retningslinjer: Anbefalinger for AV-knuteablasjon hos pasienter med atrieflimmer

tilfeller gi tilnærmet 100 % biventrikulær pacing, og noen studier taler sterkt for systematisk AV-knuteablasjon hos denne pasientgruppen. Det mangler større randomiserte studier på området, og observasjonsstudier har vist til dels motstridene resultater [10].

I følge ESC-retningslinjene om resynkroniseringsterapi fra 2013 skal CRT vurderes hos atrieflimmerpasienter med hjertesvikt, etter tilnærmet samme kriterier som hos pasienter med sinusrytme (anbefaling klasse Ila, evidensnivå B). Dersom det er inkomplett biventrikulær pacing (< 99 %), er AV-knuteablasjon indisert (anbefaling klasse Ila, evidensnivå B). Det foreligger foreløpig lite data som omfatter AV-knuteablasjon og CRT på pasienter i NYHA-klasse II, og anbefalingene er svakere for disse pasientene [5, 10].

I en stor prospektiv observasjonsstudie (MILOS) fra 2008 med gjennomsnittlig oppfølgingstid på 34 måneder fant Gasparini og medarbeidere signifikant bedring av venstre ventrikkelfunksjon og arbeidskapasitet etter CRT og AV-knuteablasjon, tilsvarende pasienter i sinusrytme. Pasientene som ikke fikk utført ablasjon, hadde et dårligere resultat [11]. En metaanalyse basert på

6 studier fra 2012 viste betydelig reduksjon i total dødelighet (RR 0,42) og kardiovaskulær dødelighet (RR 0,52) hos de abladerte pasientene. De AV-knuteabladerte pasientene fikk også ekkokardiografisk signifikant revers remodellering av venstre ventrikkel og bedring av systolisk funksjon. [12]. Redusert totalmortalitet i AV-ablasjonsgruppen ble også demonstrert i en metaanalyse fra 2014 basert på 13 studier (RR 0,63) [13].

Tolasana og medarbeidere viste i en prospektiv observasjonsstudie fra 2013 med gjennomsnittlig oppfølgingstid på 30 måneder lik mortalitet hos pasientene med og uten AV-blokk. Det var heller ikke forskjell i bedring av ekkokardiografiske parametre eller arbeidskapasitet. Dette samsvarer med resultater fra andre studier [14, 15]. Forfatteren mener resultatene skiller seg fra MILOS-studien grunnet ulik pasientseleksjon. MILOS-pasientene hadde lav andel biventrikulær pacing før ablasjonen (74±4,2%), som kan tyde på stor andel pasienter med rask ventrikkelaksjon under atrieflimmer. I AV-blokkgruppen til Tolasana og medarbeidere hadde 21 av 76 pasienter spontant AV-blokk, som kan indikere en lavere andel pasienter med rask ventrik-

kelaksjon under atrieflimmer og sekundær takykardiøst kardiomyopati [16].

Senere samme år publiserte Gasparini og medarbeidere en ny stor prospektiv observasjonsstudie med lang oppfølgingstid [17]. 443 pasienter oppfylte kriteriet for AV-knuteablasjon. Total dødelighet og død sekundært til kardiovaskulær sykdom og hjertesvikt var sammenlignbar hos ablasjons- og sinusrytmegruppen (henholdsvis 6,8 vs. 6,1, 4,2 vs. 4,0 og 3,4 vs. 3,5, p-verdi ikke signifikant). Pasientene med medikamentelt behandlet atrieflimmer hadde høyere total-, kardiovaskulær- og hjertesviktbetinget dødelighet (henholdsvis 11,3, 8,1 og 7,4, $p < 0,001$).

En analyse som omfattet mer enn 30 000 CRT-D-pasienter fant et inverst forhold mellom andel biventrikulær pacing og mortalitet både hos pasienter med sinusrytme og atrieflimmer [18]. Den største dødelighetsreduksjonen ble observert hos dem med høyere enn 98 % biventrikulær pacing. Atrieflimmerpasientene med andel biventrikulær pacing over 98,5 % hadde tilsvarende overlevelse som pasientene med sinusrytme. Disse funnene ble bekreftet i en fersk studie med mer enn 50 000 pasienter og gjennomsnittlig observasjonstid på 28 måneder. Blant pasientene med permanent eller persisterende atrieflimmer ble adekvat biventrikulær pacing (> 98 %) kun oppnådd hos 1/3. Pasientene med lav andel biventrikulær pacing hadde høyere risiko for død [19]. Dette taler for en strategi med aggressiv frekvenskontroll hos atrieflimmerpasienter med mål å oppnå tilnærmet 100% biventrikulær pacing. AV-knuteablasjon vil ofte være den mest skånsomme eller eneste måte å nå dette målet på.

Andre fordeler med AV-knuteablasjon hos denne pasientgruppen er mindre utilsiktede ICD-støt grunnet rask atrieflimmer, og mange pasienter kan unngå plagsomme og risikable bivirkninger av amiodaron [20]. En studie har dessuten demonstrert økt gjenopptagelse av sinusrytme hos CRT-pasienter med kronisk atrieflimmer etter AV-knuteablasjon [21].

Ved seleksjon av pasienter til AV-knuteablasjon må man være oppmerksom på at CRT- avlesning kan overestimere andel biventrikulær pacing grunnet feiltolking av ventrikulære fusjonsslag og pseu-

dofusjonsslag. Holter kan være nødvendig for korrekt analyse og vurdering av graden av effektiv resynkronisering av venstre ventrikkelkontraksjon.

Oppsummering

AV-knuteablasjon er en trygg behandling, som er svært effektiv for å oppnå frekvenskontroll hos pasienter med terapiresistent rask ventrikkelaksjon under atrieflimmer. Behandlingen resulterer i bedret livskvalitet og venstre ventrikkelfunksjon, som gir økt fysisk anstrengelseskapasitet. Hos pasienter med tillegg av hjertesvikt og CRT kan AV-knuteablasjon sikre komplett biventrikulær pacing, gi bedre klinisk respons og redusere dødeligheten. For sikker evidens for behovet for AV-knuteablasjon hos denne pasientgruppen er det ønskelig med større prospektive randomiserte studier.

På Hjerteavdelingen ved Haukeland universitetssykehus har radiofrekvens AV-knuteablasjon ved atrieflimmer vært en etablert behandling de siste 10 årene. Fra 2005 har til sammen 112 pasienter med atrieflimmer fått utført ablasjon av AV-knuten ved vår avdeling. Årlig antall ablasjoner er økende med 31 ablasjoner i 2015, hvorav halvparten var CRT-pasienter med lav andel biventrikulær pacing.

Litteratur

(Øvrige referanser kan fås ved henvendelse til forfatterne)

1. Kay, G.N., et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:121-135.
2. Ozcan, C., et al. Sudden death after radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:105-110.
3. Nowinski, K., et al. Transient proarrhythmic state following atrioventricular junction radiofrequency ablation: pathophysiologic mechanisms and recommendations for management. *Am J Med* 2002;113:596-602.
4. Hamdan, M.H., et al. Increased sympathetic activity after atrioventricular junction ablation in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:151-158.
5. Camm, A.J., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the

- European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
6. Wood, M.A., et al, Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144.
 7. Ozcan, C., et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1043-1051.
 8. Hoffmayer, K.S. and M. Scheinman, Current role of atrioventricular junction (AVJ) ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:257-265.
 9. Koplan, B.A., et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:355-360.
 10. Brignole, M., et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34: 2281-329.
 11. Gasparini, M., et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1644-1652.
 12. Ganesan, A.N., et al. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:719-726.
 13. Yin, J., et al. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and metanalysis. *Clinical Cardiol* 2014;37:707-715.
 14. Jędrzejczyk-Patej, E., et al. Long-term outcomes of cardiac resynchronization therapy are worse in patients who require atrioventricular junction ablation for atrial fibrillation than in those with sinus rhythm. *Cardiol J* 2013;21:309-315.
 15. Himmel, F., et al. A strategy to achieve CRT response in permanent atrial fibrillation without obligatory atrioventricular node ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:943-947.
 16. Tolosana, J.M., et al. Complete atrioventricular block does not reduce long-term mortality in patients with permanent atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1412-1418.
 17. Gasparini, M., et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC: Heart Fail* 2013;1:500-507.
 18. Hayes, D.L., et al, Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011;8:1469-1475.
 19. Ousdigian, K.T., et al. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:370-376.
 20. Bardy, G.H., et al, Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
 21. Yu, C.-M., D.L. Hayes, A. Auricchio. Cases in cardiac resynchronization therapy: expert consult 2014: Elsevier Health Sciences.