

ATRIEFLIMMER I NORGE 2011

DEL 2 AV 2: NYE ANTIARYTMIKA, ELEKTROKONVERTERING OG GJENNOMBRUDD FOR ABLASJONSBEHANDLING

Arnlfjot Tveit¹ og Finn Hegbom². ¹Avdeling for medisinsk forskning, Bærum sykehus, Vestre Viken HF, ²Arytmiseksjonen, Kardiologisk avdeling, OUS, Rikshospitalet

I "Atrieflimmer i Norge 2011 - Del 1", publisert i Hjerteforum nr. 3, 2011 ble en kraftig økende forekomst i befolkningen av atrieflimmer samt endringer når det gjelder antitrombotisk behandling og frekvenskontroll omtalt. Del 2 tar for seg nye antiarytmika, status for elektrokonvertering og en rapport fra alle ablasjonssentrene, som i 2011 hadde et gjennombrudd når det gjelder kapasitet på ablasjon mot atrieflimmer.

Frekvenskontroll eller rytmekontroll - har pendelen svingt tilbake?

Etter at resultatene fra AFFIRM og lignende studier ble publisert for snart 10 år siden var det en utbredt oppfatning at frekvenskontroll, der man aksepterer atrieflimmer og kun regulerer ventrikkelfrekvensen, var et likeverdig alternativ til rytmekontroll, der målet var å gjenopprette stabil sinusrytme. Funnene taler sterkt for at det ikke har noen hensikt å plage eldre pasienter med lite symptomer med forsøk på å gjenopprette stabil sinusrytme^{1,2}.

Eksklusjon av pasienter med svært plagsomme symptomer og en begrenset oppfølgingstid i studiene gjør imidlertid at mange har stilt spørsmålstegn ved om frekvenskontroll er riktig hos pasienter med mer uttalte symptomer og spesielt hos yngre pasienter. Mer omfattende bruk av ablasjonsbehandling i venstre forkammer mot atrieflimmer med stadig bedre resultater de siste årene har også bidratt til at pendelen har svingt noe tilbake i retning rytmekontroll. Det er ofte et relativt kort tidsvindu før arytmien etablerer seg som kronisk, og dette gjør at vurderingen av rytmekontroll som alternativ bør skje tidlig i pasientens sykdomsforløp. En grundig individuell vurdering av hver enkelt pasient med

atrieflimmer er derfor blitt mer nødvendig enn noen gang³.

Nye antiarytmika

Vi blir stadig minnet på at effektive antiarytmika ofte innebærer risiko for alvorlige bivirkninger, særlig i form av proarytmi. I 2011 ble det publisert en retrospektiv undersøkelse av pasienter behandlet med flekainid over lengre tid som viste økt mortalitet og høy forekomst av proarytmiske hendelser⁴. Det er gjort mange forsøk på å utvikle atriespesifikke medikamenter som kun påvirker ionekanaler i atriene og ikke i ventriklene. Dette har vist seg vanskelig, og mange lovende preparater er skrinlagt på grunn av alvorlige bivirkninger. Medikamenter som i prinsippet skulle virke kun i atriene, viser seg å påvirke ventriklene også, med fare for utvikling av ventrikulære arytmier.

Etter mange år uten nye antiarytmika har vi de siste par årene likevel fått to nye antiarytmika på markedet i Norge:

Dronedaron (Multaq®) ble omfattet av store forventninger som et alternativ til amiodaron, og ATHENA-studien lovet godt for pasienter med ikke-permanent atrieflimmer, særlig fordi det var færre kardiovaskulære endepunkter blant dronedaron-behandlede enn hos dem som fikk placebo⁵. Dronedaron har en moderat forebyggende effekt mot residiv av atrieflimmer og

senker samtidig hjertefrekvensen. De gode resultatene fra ATHENA-studien inspirerte til at man startet PALLAS-studien der man ville undersøke effekten av dronedaron sammenlignet med placebo ved permanent atrieflimmer.

2011 startet med et lite varsko om mulig leveraffeksjon etter at to pasienter fikk alvorlig leverskade under behandling med dronedaron og måtte levertransplanteres. For å være på den sikre siden er det derfor nå anbefalt et oppfølgingsopplegg for nye pasienter på dronedaron som innebærer månedlige blodprøver første halvår.

Senere på året kom nyheten om at PALLAS-studien var stoppet på grunn av økt forekomst av kardiovaskulære hendelser i dronedaron-armen⁶. Dette medførte en innskrenkning av indikasjonsområdet for dronedaron, slik at preparatet ikke skal benyttes ved permanent atrieflimmer eller hjertesvikt. Pasienter som bruker dronedaron for ikke-permanent atrieflimmer, må også følges nøye med tanke på om de under behandling med dronedaron utvikler permanent atrieflimmer og/eller hjertesvikt. Dette sammen med behovet for tett laboratorieoppfølging første tiden vil naturlig begrense bruken av medikamentet.

Vernakalant (Brinavess[®]) er foreløpig kun tilgjengelig til intravenøs infusjon for konvertering av nylig oppstått atrieflimmer. Medikamentet gis i to trinn, med en startinfusjon på 3 mg/kg over 10 minutter, deretter gis ytterligere 2 mg/kg etter 15 minutter hvis det i mellomtiden ikke har kommet omslag til sinusrytme. I en sammenligning med amiodaron hos pasienter med nyoppstått atrieflimmer ga vernakalant omslag til sinusrytme hos ca. 50 % av pasientene innen 90 minutter⁷. Pasientene bør overvåkes på samme måte og med samme beredskap i forbindelse med infusjonen som ved intravenøs administrasjon av andre antiarytmika, men det synes ikke å være behov for like langvarig overvåking etter infusjonen som for andre antiarytmika. Noen direkte sammenligning med intravenøs flekainid eller ibutilid når det gjelder effekt og sikkerhet foreligger imidlertid ikke.

50-70 % av pasienter med nyoppstått atrieflimmer slår spontant om til sinusrytme i løpet av 1-2 døgn, og mange sykehus i Norge har derfor praktisert å

avvente spontanomslag og så elektrokonvertere neste dag de pasienter som ikke har slått om til sinusrytme i mellomtiden^{8,9}. Det gjenstår å se i hvilken grad helseforetakene finner det fornuftig å betale drøye 4 000 kr for et hetteglass vernakalant for å få konvertert arytmi raskt.

Etter mange år uten nye antiarytmika på markedet har vi de siste to år blitt kjent med to nye medikamenter for rytmekontroll, et for peroral langtidsprofylakse og ett for rask intravenøs konvertering. Rapporterte hendelser under behandling med dronedaron i løpet av 2011 har medført innskrenket indikasjonsområde og anbefaling om månedlige kontroller av leverenzymmer første halvår. Det gjenstår å se i hvilken grad vernakalant vil bli brukt til medikamentell konvertering i den kliniske hverdag.

Er resultatene ved elektrokonvertering blitt bedre?

Elektrokonvertering er en av våre mest effektive medisinske behandlingsformer, i hvert fall hvis en ser på evne til umiddelbart å gjenopprette sinusrytme. Ved bruk av bifasisk defibrillator er umiddelbar suksess godt over 90 %. Dessverre får omkring 50 % av de vellykket konverterte tilbake atrieflimmer allerede i løpet av de to første ukene, og etter et halvt år vil kun en tredel fortsatt ha sinusrytme. Selv om enkelte biomarkører har vist seg prediktive for residiv av atrieflimmer, er de i liten grad tatt i bruk i klinikken¹⁰. Kliniske og ekkokardiografiske variabler har vist seg mindre nyttige til å definere egnede pasienter for elektrokonvertering med unntak av arytmiens varighet før konvertering og kroppsmasseindeks^{10,11}.

Tidlige studier med angiotensin reseptor-blokkere og statiner antydte at disse medikamentene kunne bidra til å bevare sinusrytme etter konvertering, men senere studier taler for at disse medikamentene ikke har effekt i denne sammenheng, og det synes nå entydig at de ikke bør brukes i den hensikt å hindre residiv av atrieflimmer hvis ikke det er annen indikasjon for medikamentene¹²⁻¹⁴.

Amiodaron står fortsatt i en særstilling når det gjelder å forebygge tilbakefall

av atrieflimmer etter elektrokonvertering, selv om flekainid og sotalol også har en viss effekt. En *Cochrane* review har konkludert med at basert på resultater ett år etter konvertering, ville amiodaron være det foretrukne antiarytmikum sammenlignet med klasse I- og andre klasse III-antiarytmika, fordi det var mest effektivt til å opprettholde sinusrytme, færre pasienter måtte slutte med medikamentet, ga ingen signifikant proarytmi og var ikke forbundet med økt mortalitet¹⁵. Om denne preferansen holder seg over lengre tid enn ett år er usikkert, særlig fordi amiodaron er forbundet med økende frekvens av bivirkninger jo lenger man behandler.

Dronedaron med sin strukturelle likhet med amiodaron var spennende også i forbindelse med elektrokonvertering, men har vist seg mindre effektivt i denne sammenheng. I *DIONYSOS*-studien var andelen pasienter i sinusrytme etter gjennomsnittlig 7 måneders oppfølging 36,5 % i dronedaronarmen og 58 % i amiodaronarmen. Dronedaron var imidlertid bedre tolerert¹⁶. Hvor stor gevinsten ved dronedaron er sammenlignet med betablokker i forbindelse med elektrokonvertering er uvisst¹⁷.

Ved årsskiftet vurderer flere sykehus å ta i bruk dabigatran som alternativ til warfarin ved elektiv elektrokonvertering, noe som kan lette logistikken omkring denne prosedyren. Innstillingsfasen med warfarin har gjerne tatt 10-12 uker i klinisk hverdag, og med dabigatran bør elektrokonvertering kunne utføres etter 4 uker¹⁸. Dette forutsetter imidlertid at det er warfarinbehandlingen som har vært den bestemmende faktor for konverteringstidspunkt. Forhåpentlig vil en fremskutt elektrokonvertering bety færre tilbakefall av atrieflimmer.

Selv om elektrokonvertering med bifasisk defibrillator gjenoppretter sinusrytme hos nesten alle, er tilbakefallsfrekvensen like høy som tidligere. Verken ACE-hemmere, angiotensin reseptor-blokkere eller statiner hjelper til å holde pasientene i sinusrytme. Dronedaron synes å ha en svak forebyggende effekt mot tilbakefall, mens amiodaron fortsatt står i særstilling som det mest effektive medikament i denne situasjonen.

Gjennombrudd for ablasjonsbehandling i Norge i 2011

2011 ble et gjennombruddsår når det gjelder kapasitet for ablasjonsbehandling mot atrieflimmer. For bare få år siden var slik behandling nesten utilgjengelig, og ventetiden var opptil 3 år. Etter sammenslåingen av Arytmisenteret på OUS, Ullevål og Arytmiseksjonen ved OUS, Rikshospitalet ble kapasiteten der økt vesentlig, samtidig som både Haukeland universitetssjukehus og St. Olavs Hospital har økt sin kapasitet betydelig. I tillegg til dette ble det i 2011 gjennomført 200 ablasjoner mot atrieflimmer på Feiringklinikken.

Haukeland universitetssjukehus gjennomførte 383 atrieflimmerablasjoner i 2011. De har et gjennomsnitt på omkring 1,4 ablasjoner pr. pasient, der en andel pasienter ved persisterende atrieflimmer trekker dette tallet opp. Ventetiden er kortet betydelig ned og er nå omkring 6 måneder.

Ved OUS, Rikshospitalet ble det gjennomført 270 ablasjoner mot atrieflimmer i 2011. Ventetiden er redusert til omkring 8 måneder, og det utføres ablasjon både mot paroksysmal og persisterende atrieflimmer.

St. Olavs Hospital i Trondheim gjennomførte 250 atrieflimmerablasjoner i 2011 mot 96 året før. Både paroksysmal og persisterende atrieflimmer ble behandlet. Ved årsskiftet var ventetiden nede i 2-3 måneder, men på grunn av stor pågang forventes at ventetiden raskt vil øke til omkring 6 måneder.

Ved Universitetssykehuset Nord-Norge ble det behandlet 25 pasienter med ablasjon mot atrieflimmer i 2011, alle med paroksysmal atrieflimmer.

Ved Feiringklinikken ble det gjort 200 atrieflimmerablasjoner i 2011, utført av 4 innleide danske elektrofysiologer. Alle pasientene ble rekruttert fra ventelisten til OUS bortsett fra at man behandlet egne residiver uten at disse gikk via OUS.

Dette betyr at det i 2011 ble utført mer enn 1100 ablasjoner mot atrieflimmer i Norge, en betydelig økning fra tidligere år. Felles for alle ablasjonssentrene er at rett til prioritert helsehjelp ble gitt i begrenset

omfang, og ble reservert for svært symptomatiske pasienter. Noen få pasienter ble akseptert for ablasjon uten å ha forsøkt klasse I- eller III-antiarytmika, særlig unge med mye symptomer.

Indikasjonsstillingen er fortsatt i hovedsak uendret. Hovedtyngden av pasientene er i aldersgruppen < 65 år og med paroksysmal atrieflimmer. Pasientene må være godt informert og motivert, og helst ha forsøkt minst ett klasse I- eller III-antiarytmikum. Ellers bør pasientene være i god allmenntilstand og med liten komorbiditet. Betydelig forstørret venstre forkammer (diameter over 5,5 cm parasternalt eller areal større enn 35 cm²) og persisterende atrieflimmer med varighet mer enn 2 år er relative kontraindikasjoner. Fortsatt er det høy terskel for å utføre atrieflimmerablasjon på pasienter over 70 år.

Når det gjelder operativt metodevalg, er "grunnbehandlingen" fortsatt å isolere lungevenene elektrisk fra resten av atriet. Det vil fremover bli økende fokus på å finne "origo" av pasientens atrieflimmer, slik at en bedre kan skreddersy behandlingen for den enkelte.

Alle sentre benytter minst 4 uker forbehandling og minst 3 måneder etterbehandling med warfarin som standard og vil foreløpig helst ikke bruke dabigatran som antikoagulasjon før og etter ablasjon i venstre forkammer. En nylig publisert studie viste økt forekomst av tromboemboliske hendelser og blødningskomplikasjoner ved bruk av dabigatran ved ablasjon sammenlignet med uavbrutt warfarinbehandling¹⁹.

Ablasjon i venstre atrium anses fortsatt ikke som en kurativ behandling, og andel pasienter som opplever klinisk residiv etter primært vellykket ablasjon øker sakte, men sikkert etter som årene går²⁰. Dette sammen med betydelig forekomst av stumme atrieflimmerepisoder og "syk" forkammervegg gjør at de fleste fortsatt anbefaler antikoagulasjonsbehandling på ubestemt tid ved CHA(2)DS(2)-VASc-score ≥ 2 , selv om ablasjonen rent rytmemessig synes vellykket. Det betyr at pasienters ønske om å kunne stoppe antikoagulasjonsbehandling ikke er noen selvstendig indikasjon for ablasjon mot atrieflimmer³.

Det ble utført mer enn 1100 ablasjoner mot atrieflimmer i Norge 2011, en betydelig økning i forhold til tidligere år. Samtidig er ventetiden redusert til omkring 6 måneder ved de fleste sentre. Yngre pasienter med paroksysmal atrieflimmer og lite komorbiditet er best egnet for ablasjonsbehandling. Warfarin er inntil videre det foretrukne antikoagulasjonsmiddel i forbindelse med ablasjon mot atrieflimmer.

Potensielle interessekonflikter: *Arn-
ljot Tveit har mottatt forskningsstøtte og/eller honorarer for foredrag eller konsulenttjenester fra AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck, Sharp & Dome, Nycomed, Roche, Sanofi-Aventis, Pfizer og Bayer.*

Takk til Per Ivar Hoff, Jan Pål Loennechen, Pål Tande og Per Mølsted for rapporter fra ablasjonssentrene.

Referanseliste

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
2. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
4. Almroth H, Andersson T, Fengsrud E et al. The safety of flecainide treatment of atrial fibrillation: long-term incidence of sudden cardiac death and proarrhythmic events. *J Intern Med* 2011;270:281-290.
5. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM et al. Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-678.
6. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-2276.
7. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodaron in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-321.
8. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibril-

- lation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:588-592.
9. Lindberg S, Hansen S, Nielsen T. Spontaneous conversion of first onset atrial fibrillation. *Intern Med J* 2011 Oct 7. [Epub ahead of print]
 10. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Levels of PAI-1 and outcome after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Thromb Res* 2008;121:447-453.
 11. Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2001;24:238-244.
 12. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M et al. Can-desartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;120:85-91.
 13. Almroth H, Hoglund N, Boman K et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009;30:827-833.
 14. Disertori M, Latini R, Barlera S et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-1617.
 15. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005049.
 16. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodaron in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
 17. Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139-146.
 18. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.
 19. Lakkireddy D, Reddy YM, Di BL et al. Feasibility and Safety of Dabigatran Versus Warfarin for Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Results From a Multicenter Prospective Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012 Jan 24. [Epub ahead of print].
 20. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160-166.