

Behandling af atrieflimren

Af Axel Brandes*

Atrieflimren (AF) er en supraventrikulær takyarytmi, der er karakteriseret ved ukoordinerede, atriale depolarisationer og som konsekvens heraf ophævet mekanisk atrial funktion. Gennem de senere år har der været øget fokus på AF som den hyppigste behandlingskrævende arytmie. De væsentligste årsager hertil er:

- Et stigende antal patienter med AF, som sundhedsvæsenet vil blive konfronteret med i de kommende år.
- En fortsat hurtig udvikling af non-farmakologiske behandlingsmuligheder.
- Der er inden for de seneste år publiceret resultater fra en række større, kliniske studier af behandlingsstrategi for AF og behandlingsprincipper.
- En øget opmærksomhed på korrekt udført antikoagulationsbehandling (AK-behandling) med henblik på forebyggelse af tromboemboliske komplikationer.

For praktiske formål inddeles AF ud fra de "tre p'er", som er en simpel og anvendelig klassifikation:

- **Paroksysk:** Spontane selvlimiterende episoder af AF.

- **Persisterende:** AF, der ikke ophører spontant, og hvor medikamentel eller elektrisk intervention er påkrævet for at genetablere sinusrytme.
- **Permanent:** Vedvarende AF, hvor genetablering af sinusrytme ikke er mulig, eller hvor patient eller læge ikke mener, at konverteringen skal forsøges.

Herudover bør man skelne mellem *førstegangstilfælde* og *gentagne episoder*, som kan være paroksysiske eller permanente.

AF er kompleks og samtidig den hyppigste behandlingskrævende arytmie. Prævalensen i almenbefolkningen estimeres fra 0,4 til 1 %. Derved kan der påregnes, at mere end 50.000 danskere har denne arytmie, som forekommer hyppigere hos mænd end hos kvinder. Over 40-årige har en risiko på ca. 25 % for i løbet af livet at få AF. Hyppigheden er stigende med alderen.

Forekomsten af arytmi er fortsat stigende, og der kan forventes en tredobling af antallet af patienter indtil år 2050, hvilket bl.a. skyldes den voksende andel af ældre mennesker i befolkningen.

I Danmark vil antallet af patienter med AF vokse fra ca. 50.000 i dag til over 150.000 patienter i 2050. Allerede gennem de sidste to årtier er antallet af patienter med udskrivningsdiagnosen AF fordoblet. Ingen anden

arytmie medfører et så højt antal kontakter med sundhedsvæsenet, som ofte skyldes symptomatiske AF-episoder eller forværring af andre hjertesygdomme.

Ifølge franske tal ligger de årlige udgifter for behandlingen af AF på omkring 24.000 kr. per patient, hvoraf halvdelen udgør omkostninger for hospitalsindlæggelser og en fjerdedel for medicin. Derved har AF også en stor sundhedsøkonomisk betydning.

AF er forbundet med øget morbiditet og mortalitet, hovedsageligt på grund af apopleksi og hjerteinsufficiens. Patienter med AF har en næsten fem gange større risiko for apopleksi end patienter uden AF. Det skønnes, at ca. 15-25 % af alle apopleksier er kardioemboliske, og at AF er ætiologisk ansvarlig for ca. 25 % af alle apopleksier. AF forekommer i forløbet af kronisk hjerteinsufficiens og omvendt, og begge øger mortaliteten.

Ud over en række »klassiske« risikofaktorer for AF som alder, køn, arteriel hypertension, hjerteinsufficiens og systolisk dysfunktion af venstre ventrikel, iskæmisk hjertesygdom, diabetes mellitus, hjerteoperation, hjerteklapsygdom, tyreotoksikose og alkohol har man gennem de senere år fundet flere nye risikofaktorer som fedme, metabolisk syndrom, diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel og søvnapnø. Desuden findes der også en genetisk prædisposition for AF og

* Hjertemedicinsk afdeling B, Odense Universitetshospital

specifikt determinerede genetiske former af arytmi.

Frekvens- eller rytmekontrol?

Indtil for et par år siden har behandlingsstrategien ofte været rytmekontrol, som søger at genetablere og fastholde sinusrytme med DC-konvertering og/eller anvendelse af antiarytmika (klasse 1C: flecainid og propafenon; klasse 3: sotalol og amiodaron), som alle i mere eller mindre grad har potentiale for proarytmi og – især for amiodarons vedkommende – også en del alvorlige ekstrakardiale bivirkninger, specielt ved længerevarende anvendelse.

Rationalet var dels en formodning om, at sinusrytme vil give en bedre hæmodynamik, mindske symptomerne, reducere risikoen for tromboemboli og derved evt. muliggøre ophør med AK-behandling, hvis sinusrytmen kunne fastholdes. Frekvenskontrol blev derimod anset som en mindre ønskværdig og palliativ behandling.

Allerede i 2000 viste det første studie, der sammenlignede de to behandlingsstrategier, at rytmekontrol ikke var bedre end frekvenskontrol, hvad angår symptomlindring og livskvalitet hos patienter med persisterende AF.

AFFIRM-studiet er den hidtil største undersøgelse af 4.060 patienter, der sammenlignede frekvens- og rytmekontrol, og viste, at der ikke var statistisk signifikant forskel i mortalitet mellem de to strategier. Der var dog en tendens til flere dødsfald i rytmekontrolgruppen. Hyppigheden af apopleksier var ens i de to grupper, men uanset behandlingsstrategien var apopleksierne klart relaterede til subterapeutisk INR ($< 2,0$) eller ophør med AK-behandlingen. Der fandtes heller ingen forskel i livskvaliteten mellem de to grupper. Selvom studiet har flere kritikpunkter, bl.a. at der ikke blev inkluderet yngre eller svært symptomatiske patienter, kan det konkluderes, at begge behandlingsstrategier er ligeværdige for en stor del af patienternes vedkommende.

Studiet har også tydeliggjort, at AK-behandlingen af patienter med til-

svarende indikation herfor bør fortsætte, selvom de er i sinusrytme.

Resultaterne af AFFIRM blev efterfølgende bekræftet af RACE-studiet og to mindre studier med lignende design. Siden er disse studieresultater indgået i behandlingsrekommendationer i både danske og internationale guidelines.

Valget af behandlingsstrategien sker i dag individuelt for den enkelte patient under hensyntagen til følgende faktorer: Symptomer under AF, risiko ved persisterende AF og livslang AK-behandling over for risiko ved antiarytmisk behandling og hyppighed af anfaldene.

Farmaka til frekvenskontrol

Ved frekvenskontrol stiles der mod en hjertefrekvens på $< 90/\text{min}$ i hvile og $< 110/\text{min}$ ved fysisk aktivitet. Disse grænser er fuldstændigt arbitrære, fordi der ikke findes objektive data, der støtter et bestemt frekvensniveau.

Digoxin har kun en forholdsvis beskeden frekvensregulerende effekt. Digoxin frekvensregulerer kun i hvile og ikke under aktivitet og skal derfor ofte kombineres med betablokkere eller calciumantagonister, men fordelene er, at stoffet også kan anvendes ved nedsat eller ukendt venstre ventrikelfunktion. Hos ældre patienter kan man ofte behandle alene med digoxin.

Ved akut intravenøs mætning indtræder virkningen først efter ca. en time, og den fulde virkning kan ikke forventes, før der er gået 4-6 timer. Digoxin har hverken konverterende effekt eller forebygger recidiv af AF. Stoffet skal doseres under hensyntagen til patientens alder og nyrefunktion, da det terapeutiske spektrum er snævert, og akkumulering kan medføre alvorlig arytmi.

Betablokkere har generelt en bedre både akut og permanent frekvensregulerende virkning end digoxin, som de ofte kombineres med. Ved akut frekvensregulering af AF med hurtig ventrikulærrelaxation bør der udvises forsigtighed hos patienter med nedsat venstre ventrikelfunktion eller ukendt hæmodynamisk status. Betablokkere er kontraindiceret til akut frekvensregulering ved truende eller

manifest hjertesinsufficiens. Det samme gælder også non-dihydropyridin calciumantagonister (verapamil og diltiazem), som er første valg hos patienter med asthma bronchiale eller KOL. I tilfælde af utilstrækkelig frekvensregulerende effekt af de nævnte farmaka kan amiodaron være et alternativ for enkelte patienter efter nøje individuel vurdering.

Farmaka til rytmekontrol

Konventionelle betablokkere anses som første valg ved rytmekontrollerende behandling på grund af manglende proarytmisk effekt. *Metoprolol* har vist sig at have en lavere risiko for tidligt tilbagefald af AF efter DC-konvertering og lavere ventrikelfrekvens i tilfælde af recidiv i forhold til placebo. To yderligere studier fandt *atenolol* og *bisoprolol* lige så effektive som sotalol til at reducere hyppigheden og varigheden af paroxysmal AF og til at reducere risikoen for tilbagefald efter DC-konvertering. Betablokkere har ingen konverterende effekt.

Klasse 1C-antiarytmika (*flecainid* og *propafenon*) kan bruges til både medikamentel konvertering og anfaldsforebyggende behandling efter DC-konvertering. Bivirkningerne er generelt få, men de væsentligste er malign proarytmi (monomorf ventrikulær takykardi) og bradykardi, hvorfor behandlingen skal indledes under indlæggelse med ekg-monitorering.

Konverteringsraten ligger mellem 31 og 78 %. Den medikamentelle konvertering er især effektiv ved kort arytmivarighed (< 7 dage). Både flecainid og propafenon er mere effektive end placebo og lige så effektive som sotalol til at opretholde sinusrytme.

På grund af risiko for konvertering af AF ved langsom atrieflagren med mulighed for 1:1 overledning over AV-knuden bør begge stoffer altid kombineres med et andet stof, der hæmmer AV-overledningen (digoxin, betablokker eller calciumantagonist). Efter CAST-studiet, der viste en overdødelighed af patienter efter myokardieinfarkt, som blev behandlet med klasse 1C-antiarytmika for at reducere risikoen for pludselig død, er anvendel-

sen af flecainid og propafenon begrænset til patienter uden strukturel hjertesygdom.

Klasse 3-antiarytmikum *sotalol* har ingen nævneværdig konverterende effekt, men derimod er stoffet effektivt til at opretholde sinusrytme i forhold til placebo, og effekten er sammenlignelig med propafenon. Da *sotalol* har risiko for malign proarytmi i form af *torsade des pointes* takykardi på grund af QT-forlængelse, bør behandlingen ligesom ved klasse 1C-antiarytmika indledes under indlæggelse med ekg-monitorering. *Sotalol* frarådes ved nedsat venstre ventrikelfunktion efter myokardieinfarkt. Da *sotalol* bliver renalt elimineret, bør dosis reduceres ved nedsat nyrefunktion. Varsomhed bør udvises ved behandling af ældre.

Selvom *amiodaron* er klassificeret som klasse 3-antiarytmikum, har stoffet også klasse 1, 2 og 4 egenskaber. Den konverterende effekt er afhængig af den måde, stoffet bliver administreret på, og størst hvis intravenøs bolusindgift bliver efterfulgt af kontinuerlig infusion. *Amiodaron* har en konverterende effekt, som er sammenlignelig med andre antiarytmika, men fordelene er, at det også kan anvendes ved strukturel hjertesygdom og nedsat venstre ventrikelfunktion. Hvad angår opretholdelse af sinusrytme er *amiodaron* det mest effektive antiarytmikum.

I SAFE-T-studiet var recidivraten efter 1 år 48 % i *amiodaron*-gruppen versus 68 % i *sotalol*-gruppen, mens 87 % i placebo-gruppen havde recidiv efter 1 år. Selvom *amiodaron* også medfører QT-forlængelse, er risikoen for *torsade des pointes* takykardier beskeden (< 1 %). Mens der ved intravenøs korttidsbehandling findes forholdvis få bivirkninger (flebit, hypotension), er langtidsbehandlingen forbundet med en række hyppige og alvorlige ekstrakardiale bivirkninger (bl. a. tyreotoksikose, myksødem, leverpåvirkning, neuropatier, fotosensibilisering af huden, lungefibrose), som er dosisafhængig. *Amiodaron* er førstevalgsbehandling ved venstre ventrikelf hypertrofi og hjerteinsufficiens.

Non-farmakologisk behandling

Vekslede effekt og bivirkninger af den medicinske behandling har ført til udvikling af en række non-farmakologiske behandlingsmodaliteter. Hisbunt ablation og pacemakerimplantation (*»ablate and pace«*) er kendt gennem længere tid og kan anvendes, hvis ventrikelfrekvens ikke kan kontrolleres medikamentelt. Behandlingen fører til signifikant forbedring af patienternes livskvalitet, fysiske formåen og venstre ventrikelfunktion samt reduktion af symptomer og antallet af kontakter med sundhedsvæsenet og tilbydes svært symptomatiske patienter. Denne behandling accepterer tilstedeværelsen af AF, hvorfor patienten gives varig AK-behandling.

I stigende grad udføres derimod radiofrekvensablation for AF (såkaldt lungeveneisolation) med kurativt sigte gennem de sidste år. Denne behandling tilbydes patienter med paroksyttisk eller persisterende AF, som trods forsøg på medikamentel rytmeregulerende behandling fortsat er symptomatiske eller ikke kan tolerere langvarig antiarytmikabehandling. I mindre grad behandles også patienter med permanent AF. Samlet ligger succesraten omkring 70 % og er højere ved paroksyttisk end ved permanent AF, men er tilsyneladende også afhængig af follow-up strategien. Nogle patienter skal behandles flere gange for at opnå fastholdelse af sinusrytme.

Antitrombotisk behandling

Uanset om der vælges frekvens- eller rytmeregulerende behandling, er den

Tabel 1. Risikofaktorer for apopleksi og systemisk emboli hos patienter med non-valvulær AF.

Risikofaktor	Relativ risiko
Tidligere apopleksi eller TCI	2,5
Diabetes mellitus	1,7
Arteriel hypertension	1,6
Hjerteinsufficiens	1,4
Høj alder (per årti)	1,4

antitrombotiske behandling en af hjørnestenene i behandlingen af AF. Siden slutningen af 1980'erne har talrige store randomiserede studier og meta-analyser heraf vist overlegenheden af den orale AK-behandling med vitamin K-antagonister (VKA) over for placebo, acetylsalicylsyre (ASA) og fikseret lavdosis warfarin. AK-behandling reducerer risikoen for apopleksi og perifer emboli med ca. 60 % i forhold til placebo og med ca. 30-40 % i forhold til ASA. Ved behandling med ASA reduceres apopleksirisikoen med ca. 20 % i forhold til placebo.

Det nyligt publicerede ACTIVE W-studie sammenlignede AK-behandling med en kombination af ASA plus clopidogrel og fandt en signifikant større risiko for apopleksi og perifer emboli ved behandling med ASA plus clopidogrel. Evidensgrundlaget for behandling med VKA ved non-valvulær AF er således meget solidt.

Intensiteten af behandlingen er en balance mellem prævention af apo-

Tabel 2. Forenklede kriterier for AK-behandling ved AF.

Alder	Risikofaktor (RF)*	Behandling
≤ 74 år	Ingen påviselig RF	Ingen eller ASA
	1 intermediær RF	ASA eller warfarin
	>1 intermediær RF	Warfarin
	Én el. flere høj-RF	Warfarin
≥ 75 år	+ RF	Warfarin
	Ingen RF	ASA eller warfarin

* Risikofaktorer:

Høj-RF

Intermediær RF

Tidligere TCI/apopleksi eller perifer emboli; mitralstenose; klapprotese. Hypertension; LV-EF < 35 % (ekko) eller klinisk hjerteinsufficiens; diabetes; koronarsygdom.



pleksi og at undgå blødningskomplikationer. Data fra forskellige studier viser, at gevinsten af behandling med VKA i forhold til blødningsrisiko er størst ved INR 2-3, som generelt anbefales, medmindre patienten har en hjøtombogen mekanisk hjerteklap eller en mekanisk klap i mitralposition.

Flere studier identificerede en række kliniske risikofaktorer for apopleksi ved AF (Tabel 1), som efterfølgende indgik i risikostratificeringskemaer i forskellige nationale og internationale guidelines. Behandlingsrekommandationerne i de nyeste guidelines fra European Society of Cardiology baserer sig på en differentiering i lav-, intermedieær- og højriskofaktorer, som i praksis betyder, at færre patienter end hidtil skal sættes i AK-behandling.

Behandlingsvejledningen ses i Tabel 2. En nøje vurdering af tromboemboli- og blødningsrisikoen bør altid gå forud for beslutningen om AK-behandling. Dette gælder specielt pa-

tienter med en enkelt intermedieær risikofaktor og gamle patienter. Holdpunkter for estimeringen af blødningsrisikoen kan findes i et scoringssystem udarbejdet på baggrund af en analyse af data fra det nationale amerikanske AF-register (Tabel 3). Vælges der behandling med acetylsalicylsyre i stedet for AK-behandling, anbefales en dosis på 75 mg dagligt. Det er værd at bemærke, at AK-behandlingen i den daglige praksis kun delvist følger guidelines, hvilket fører til overbehandling af lavrisikopatienter og underbehandling af patienter med høj tromboembolirisiko.

Da atrieflimren ofte må anses for en kronisk sygdom, bør AK-behandlingen som regel gives livslangt, men den må vurderes løbende i forhold til eventuelt nyttilkomne kontraindikationer. Der bør heller ikke skelnes mellem paroksyskisk og permanent AF, idet begge tilstande i følge et ganske nyligt arbejde har samme apopleksirisiko.

Tabel 3. Blødningsrisiko ved AK-behandling af AF.

Hændelse	Points
Tidligere blødning	2
Tidligere apopleksi	1
Ukontrolleret hypertension	1
Alder > 75 år	1
Anæmi	1
Alkoholisme	1
Tilstedeværende malign sygdom	1
Nedsat trombocytal	1
Svær lever- eller nyresygdom	1
Udtalt risiko for faldtendens	1

Antallet af adderede points prædikerer flg. blødningsrisiko:
Basisrisiko på 1,9% (hospitaliseringskrævende) blødninger per år, herefter for 1 point 2,5 %, 2 points 5,3 %, 3 points 8,4 %, 4 points 10,4 % og ≥ 5 points 12,3 %.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Dine patienter kan læse om
behandling af atrieflimren på
www.medicinmedfornuft.dk

Blodtryksreduktion hos gamle

Af Niels C Heebøll-Nielsen, IRF.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) (1) er en metaanalyse af 31 undersøgelser, som omfatter 190.000 patienter. Man fandt, at reduktionen af blodtryk (BT) med forskellige medikamenter hos hypertensive personer var uafhængig af patienternes alder.

BPLTTC analysen fandt også, at BT-reduktion medførte en relativ reduktion af kardiovaskulære tilfælde, som var uafhængig af patienternes alder.

Den absolutte risiko for kardiovaskulære tilfælde er højere hos gamle end hos yngre patienter. Dvs. der skal færre patientårs behandling til at forebygge et kardiovaskulært tilfælde hos gamle end hos yngre, især hvis der er

tale om yderligere risikofaktorer som fx tidligere kardiovaskulære komplikationer.

I en undersøgelse af patienter ≥60 år med isoleret systolisk hypertension (2) blev BT ved behandling reduceret med ~10 mm Hg sammenlignet med placebo. Antallet af patienter (NNT), som i 5 år skal behandles for hypertensio for at forebygge et kardiovaskulært tilfælde, var 18 for mænd og 38 for kvinder.

I den nyligt publicerede undersøgelse: Hypertension in the very elderly trial (HYVET) (3), resulterede behandling af ≥80 årige patienter med hypertension i, at incidensen af letal og ikke-letal apopleksi faldt med 30 %.

Den absolutte reduktion af samlet død var 12,4 % og kardiovaskulær død 16,5 %. Det modsiger den antagelse, at forebyggelse af apopleksi hos de meget gamle indebærer øget samlet mortalitet. For at forebygge et dødsfald skal 40 meget gamle behandles i 2 år.

Litteratur

1. Jan A Staessen, Tom Richart, Paolo Verdecchia. Reducing blood pressure in people of different ages. BMJ 2008;336:1080-1081.
2. Staessen JA, G sowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2000;355:865-72.
3. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358.