

Elektrodfri pacemaker kan minska risker, men långtidsstudier saknas

Gustav Mattsson, AT-läkare, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg
 ● gustav.mattsson@regiongavleborg.se

Peter Magnusson, doktorand, överläkare, verksamhetsområde kardiologi, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg; institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm

Världens första pacemakersystem opererades in vid Karolinska universitetssjukhuset 1958 av Åke Senning efter ingenjörarbete av Rune Elmquist [1]. Sedan följde en enorm utveckling av elektroniska komponenter fram till dagens pacemaker, som väger ca 20 gram och har elektroddiameter 2–3 mm. Den implanterbara kardiella defibrillatorn (ICD) möjliggjorde 1980 även behandling av ventrikulära arytmier [2]. År 2001 publicerades en banbrytande studie om kardiell resynkroniseringsterapi (CRT), som numera är en hörnsten vid hjärtsviktsbehandling med grenblock [3, 4]. Subkutan ICD, som lanserades i Europa 2009, har möjliggjort defibrillering genom elektrod under huden, utan att kärlaccess behövs, men saknar möjlighet till kontinuerlig stimulering [5]. För indikationsområdet bradykardistimulering skedde ett genombrott 2014 då resultat publicerades från den första studien med ett elektrodfritt pacemakersystem som kunde placeras i sin helhet i högerkammaren [6]. I Sverige utfördes detta ingrepp första gången 2015 vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Mot bakgrund av att det sker nästan 7 000 pacemakeroperationer (bradykardi) årligen i Sverige beskriver vi möjligheten med pacemaker utan transvenösa elektroder [7]. En fallbeskrivning från Kardiologiskt interventionscentrum i Gävle åskådliggör behovet av remiss för elektrodfritt pacemakersystem i särskilda fall (Fakta 1).

Elektrodfri intrakardiell pacemaker

Det finns två elektrodfria intrakardiella pacemakersystem tillgängliga: Abbotts Nanostim (CE-märkt 2013) och Medtronic Micra (CE-märkt 2015, Figur 1). Sedan 2015 och fram till och med april 2018 har totalt 60 Micra implanterats i Sverige [7]. Båda systemen är i storlek knappt en tiondel av en vanlig pacemakerdosa och väger 2 gram fast de innehåller hårdvara inklusive batteri och mjukvara med sändningsenhet för kommunikation med programmerarenhet. Med införingsinstrument (Micra 23 French respektive Nanostim 18 French) förs anordningen till höger kammare via ljumskvenen, varvid den fästs i högerkammaren genom utfällbara krokare som fäster i trabekelverket (Micra, Figur 2) eller skruvas fast (Nanostim). Båda produkterna har i observationella studier visat goda stimuleringströsklar och avkänning av egen kammaraktivitet samt godtagbar komplikationsrisk [6, 8]. Värt att notera är att det saknas långtidsuppföljning av pacemakar utan transvenösa elektroder samt att dessa inte jämförts i randomiserade kontrollerade prövningar.

Micra-systemet utvärderas genom ett internationellt register som fram till januari 2017 hade 795 patienter; implantationen lyckades i 99,6 procent av fallen [8]. Kumulativ incidens av allvarlig komplika-

tion efter 30 dagar var 1,5 procent. Tretton komplikationer inträffade: sex stycken relaterade till punktion av ljumskvenen, en perikardutgjutning, två fall där pacemakerimpuls inte följts av adekvat stimulering (exit block), varav ett relaterat till mikrodislokation, en djup ventrombos, ett sepsisfall, ett fall av bröstsmärta och ett utvecklat lungödem där patienten avled dagen efter implantation [8]. En längre uppföljning (medeluppföljning 16,4 månader) av den ursprungliga kliniska prövningen finns. Där var frekvensen av allvarlig komplikation efter 12 månader 4,0 procent, att jämföra med 7,6 procent för kontrollgrupp från historiska studier med transvenös pacemaker [9]. Transvenösa elektroder riskerar att lossna eller bli obrukbara till följd av mekanisk skada med isolationsdefekt eller kabelbrott. I de två studierna där Micra användes förekom ett fall av mikrodislokation (där den delvis lossnat från myokardiet men hölls kvar på plats tills läget kunde justeras) [8, 9]. I studien med längst uppföljning sågs ett fall av infektion som krävde explantation (i samband med operation av infekterad aortaklaffsprotes), medan 33 fall av sepsis (varav två endokarditer) bedömdes sakna koppling till implantationen [9]. Troligen är orsaken till denna låga förekomst av systeminfektion systemets mindre exponerade yta och lokalisation enbart i hjärtat, men långtidsstudier behövs.

Ett intressant fall från Skånes universitetssjukhus i Lund visade att Micra endotelialiserades redan efter fyra månader, vilket kan vara gynnsamt från infektionssynpunkt men också problematiskt vid extraktion [10]. Micra är vid implantation fäst till en tråd som lossas först då fullgoda elektriska mätvärden säkrats. Justering av läge eller extraktion av systemet möjliggörs av en proximal del avsedd för återtagning; om detta finns rapporter från djurstudier och ett antal fall [11, 12]. Av 989 patienter som erhåll-

HUVUDBUDSKAP

- Elektrodfria pacemakersystem eliminerar komplikationer relaterade till dosficka och elektroder.
- De är ett alternativ när endast högerkammarsstimulering (VVI-system) behövs, de möjliggör/underlättar implantation vid svår kärlaccess och minskar risk för infekterat pacemakersystem.
- Elektrodfria pacemakersystem erbjuder driftsäker stimulering med låg andel komplikationer, men långtidsuppföljningar saknas.
- I framtiden kan synkronisering mellan pacemakarenheter i höger förmak och vänster/höger kammare bli möjlig.

FAKTA 1. Fallbeskrivning

En 74-årig kvinna med permanent förmaksflimmer hade under flera år ett pacemakersystem från höger nyckelbensven men drabbades av endokardit, och systemet extraherades. Efter flera veckors antibiotikabehandling beslutades om implantation av nytt pacemakersystem. Emellertid konstaterades kärlocklusion på höger sida genom ett preoperativt venogram. På patientens vänstra sida fanns en arteriovenös fistel för hemodialys tre gånger per vecka, och implantation där ansågs olämplig. I stället erbjöds patienten en Micra, som implanterades via höger lumsken. Ingreppet var okomplicerat och vid uppföljningen var patienten välmående och pacemakersystemet visade fullgoda mätdata.



Figur 1 och 2. T.v: Elektrodfri pacemaker (Micra). T.h: Röntgenbild visar implantering av pacemakersystem (Micra). A: Införingsinstrument. B: Röntgentät markör. C: Införingskateter. D: Pacemaker. E: Röntgentät markör.
Anpassade bilder från Medtronic.

lit Micra krävdes revision i 1,4 procent av fallen (11 revisioner; endast 25 procent av vad som krävts för historiska kontroller med transvenösa pacemaker). Av dessa utfördes försök till perkutan extraktion i fem fall, varav tre lyckades; ett system kunde extraheras i samband med öppen klaffkirurgi och i sju fall kvarlämnades systemet inaktiverat [13]. De två försök som misslyckades skedde 7-8 månader efter implantation, men ett av de lyckade skedde så sent som efter 14 månader. Totalt hade fram till november 2017 över 10 000 implantationer och 40 lyckade perkutana extraktioner utförts utan allvarliga komplikationer [14]. Batteritiden är 12 år, och det är oklart om bästa tillvägagångssätt vid byte är att extrahera eller kvarlämna tidigare pacemaker.

Liksom för transvenösa pacemakersystem finns risk för perforation. För Nanostim förekom detta i 1,6 procent av fallen (526 implantationer, medeluppföljning 6,9 månader); en av dessa patienter avled i efterförloppet efter att ha krävt perikardiocentes, utvecklat förmaksflimmer och drabbats av infarkt i arteria cerebri media [15]. Subgruppsanalyser från denna studie visade färre komplikationer med ökad operatörs-erfarenhet [15]. De införingsinstrument som används vid elektrodfri pacemaker är grövre än dem som används för transvenös elektrod; detta motiverar särskild observans avseende perforation.

När lämpar sig elektrodfri pacemaker?

Flertalet patienter med indikation för permanent bradykardistimulering erhåller elektrod i höger förmak och kammare (DDD-system) för att åstadkomma atrioventrikulärt (AV) synkroniserad stimulering, undvika pacemakersyndrom samt onödig kammarstimulering vid sjuk sinusknuta och/eller intermittent AV-block. Vid permanent förmaksarytmi behövs inte förmaksstimulering, och då väljs ett VVI-system. Likaså kan ett VVI-system användas i undantagsfall vid sinusrytm och lågt förväntat stimuleringsbehov. Vid sjuk sinusknuta användes tidigare en del så kallade AAI-system med enbart förmakselektrod, men det har frångåtts och 2016 utgjorde AAI-system endast 0,3 procent av alla nyimplantationer [7], då det kan förekomma eller utvecklas samtidig betydande retledningsfibros i AV-noden, vilket kan kräva uppgradering till DDD eller leda till synkope/död [16]. Av

primärimplanterade pacemakrar i Sverige 2016 utgjordes 16,7 procent av VVI-system [7]. Denna begränsade grupp, det avsevärt högre priset (70 000 kr) jämfört med transvenösa pacemakersystem (10 000 kr) samt avsaknad av klinisk erfarenhet och långtidsdata begränsar implementeringen av elektrodfriga pacemakrar. Europeiska kardiologföreningens riktlinjer för pacemakerbehandling från 2013 berör inte elektrodfri pacemaker [16]. I väntan på nya riktlinjer förefaller det rimligt att endast patienter med indikation för VVI-pacemaker och därutöver ytterligare skäl för elektrodfrigt pacemakersystem erbjuds detta. Sådant skäl skulle, som i vårt fall, kunna vara svårighet med kärlassess, avvikande kärlanatomi, förträngningar eller arteriovenös fistel vidg för hemodialys som kan försvåra eller omöjliggöra inläggning av pacemaker-elektroder via övre hälvenen och dess tillflöde. Elektrodfri pacemaker kan också övervägas vid infektionskänslighet (immunsuppression, tidigare pacemaker-infektion/endokardit, hemodialys).

Framtida perspektiv

Indikationen för synkroniserade elektrodfriga pacemakrar placerade i olika hjärtrum skulle i framtiden kunna komma att utvidgas även till dem som är betjänta av DDD- eller CRT-system. Elektrodfri CRT finns redan i dag (WiSE-CRT): ett riskornsstort implantat placeras endokardiellt i vänsterkammaren och en subkutan pulsgenerator överför via ultraljudsvågor energi till implantatet som omvandlar detta till elektricitet [17]. Detta möjliggör CRT hos patienter där placering av epikardiell vänsterkammarelektrod misslyckats eller där det venösa kärlträdets inte tillåtit framgångsrik CRT. Systemet kombineras dock med en traditionell transvenös pacemaker och är alltså inte helt elektrodfrigt. Om långtidsuppföljningar av elektrodfriga pacemakersystem fortsätter att visa lägre komplikationsrisk än för transvenösa system kan indikationen i framtiden komma att vidgas till en bredare grupp med indikation för VVI-pacemaker.

KONKLUSION

Med elektrodfri pacemaker (i dagsläget enbart VVI-system) undviks komplikationer relaterade till elektrod och dosficka. Risken för dislokation och endokardit tycks mindre än för transvenösa system,

men högre kostnad, begränsad tillgänglighet samt avsaknad av långtidsstudier begränsar användningen till särskilt utvalda fall. ○

har erhållit föreläsararvoden från Abbott, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novo Nordisk och Pfizer.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:E7UM*

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Magnusson

REFERENSER

1. Elmqvist R, Senning Å. An implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN (editor). Medical electronics. Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics. London: Iliffe & Sons, 1960.
2. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med.* 1980;303(6):322-4.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-80.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
5. Chue CD, Kwok CS, Wong CW, et al. Efficacy and safety of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: a systematic review. *Heart.* 2017;103(17):1315-22.
6. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, et al. Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation.* 2014;129(14):1466-71.
7. Swedish ICD and Pacemaker Registry. Annual statistical report 2016. https://www.pacemakerregistret.se/icdpmr/docbankView.do?id=-er3_cQ---L5Ib-pfS-vGP9o
8. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, et al. A leadless pacemaker in the real-world setting: the Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. *Heart Rhythm.* 2017;14(9):1375-9.
9. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al; Micra Transcatheter Pacing Study Group. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm.* 2017;14(5):702-9.
10. Borgquist R, Ljungström E, Koul B, et al. Leadless Medtronic Micra pacemaker almost completely endothelialized already after 4 months: first clinical experience from an explanted heart. *Eur Heart J.* 2016;37(31):2503.
11. Bongiorno MG, Luca Segreti L, Di Cori A, et al. Retrieval of a transcatheter pacemaker in sheep after a mid-term implantation time. *Heart Rhythm Case Rep.* 2016;2(1):43-6.
12. Karim S, Abdelmessih M, Marieb M, et al. Extraction of a Micra transcatheter pacing system: first-in-human experience. *Heart Rhythm Case Rep.* 2015;2(1):60-2.
13. Grubman E, Ritter P, Ellis CR, et al; Micra Transcatheter Pacing Study Group. To retrieve, or not to retrieve: system revisions with the Micra transcatheter pacemaker. *Heart Rhythm.* 2017;14(12):1801-6.
14. Afzal MR, Daoud EG, Cunnane R, et al. Techniques for successful early retrieval of the Micra transcatheter pacing system: a worldwide experience. *Heart Rhythm.* Epub 8 feb 2018. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.02.008.
15. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, et al; LEADLESS II Study Investigators. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1125-35.
16. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, 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(29):2281-329.
17. Reddy VY, Miller MA, Neuzil P, et al. Cardiac resynchronization therapy with wireless left ventricular endocardial pacing: the SELECT-LV Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2119-29.

SUMMARY

The leadless pacemaker system: present applications and future perspectives

Cardiac devices are ever evolving, since 1958 we have come a long way from Senning's and Elmqvist's ingenious but crude first implantable pacemaker. The leadless intracardiac pacemaker (weight 2 grams) can be implanted in its entirety in the right ventricle through a femoral transcatheter approach. Currently, the leadless pacemaker system only offers VVI-mode. Studies show promising results, with lower complication rates than transvenous pacemaker systems. To date, there are no randomized controlled studies comparing leadless and transvenous pacemakers and no long-term follow-up. Due to this, high cost, and lack of experience, for now, leadless pacemakers can only be recommended for patients with indication for VVI pacemaker and in whom transvenous pacemaker leads are unfeasible. To illustrate this, we describe a case where a leadless pacemaker provided the solution to difficult venous access.