

Elström eller läkemedel kan konvertera förmaksflimmer

I Sverige är elektrokonvertering ännu den dominerande metoden för att förmå ett förmaksflimmer att slå om till sinusrytm. Elektiv konvertering ger 9 av 10 patienter sinusrytm, men hälften av dem återfaller i förmaksflimmer inom 1 månad.

TORD JUHLIN, med dr, överläkare, kardiologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö
tord.juhlin@skane.se

MÅRTEN ROSENQVIST, professor, överläkare, hjärtkliniken, Danderyds sjukhus; Karolinska institutet, Stockholm

Hos patienter med symtomatiskt förmaksflimmer kan konvertering övervägas för att återställa sinusrytm. Det primära syftet är således att erhålla symtomatisk förbättring. Konvertering kan genomföras antingen som planerat ingrepp eller akut.

Elektiv konvertering görs i princip enbart med likströmschock (DC-chock), medan såväl farmakologisk som elektrisk konvertering kan användas akut.

Naturalförloppet vid förmaksflimmer är ofta progressivt med övergång från paroxysmala attacker till persisterande flimmer som inte slår om spontant. Den underliggande tanken med elektrokonverteringen är dels att lindra symtom, dels att genom återställande av sinusrytm fördröja utvecklingen till permanent flimmer som över tid kan bidra till ökad risk för utveckling av hjärtsvikt. Huruvida återställande av sinusrytm kan minska risken för tromboemboliska komplikationer är omdiskuterat. Med tanke på hög återfallsfrekvens och förekomst av tysta flimmerepisoder bör livslång blodförtunnande behandling styras av underliggande riskfaktorer snarare än av underliggande sinusrytm.

Persisterande flimmer är definitionsmässigt inte förenat med spontant omslag. Ibland ser man dock patienter med långvariga flimmerepisoder över flera dygn, där rytmen lika fullt kan slå om spontant. När man ställs inför en patient med nyupptäckt flimmer är det därför viktigt att man förvissar sig om att flimret är persisterande. Detta kan ske med långtids-EKG eller upprepade EKG-kontroller.

Denna översikt baserar sig på europeiska riktlinjer från 2012 och Socialstyrelsens riktlinjer från 2015 [1-3]. En viss anpassning har gjorts med avseende på nytillkomna vetenskapliga studier.

Elektiv konvertering ger ofta övergående effekt

Elektiv konvertering sker med likströmschock (DC) under kortvarig narkos och är ett effektivt sätt att återställa sinusrytm hos patienter med förmaksflimmer. Man räknar med att minst 90 procent av patienter som genomgår elektiv konvertering med likströmschock återfår sinusrytm. Effekten är dock ofta övergående, och man räknar med att ca 50 procent av patienterna får recidiv inom den första månaden.

Faktorer som ökar chansen att behålla sinusrytm är bl.a. kort duration av förmaksflimret (<3-6 månader), normal vänsterkammarmarkfunktion och frånvaro av obesitas och lungsjukdom.



Foto: Michael Donne/Science Photo Library/IBL

»Huruvida återställande av sinusrytm också innebär bättre prognos är omdiskuterat.«

Även hos patienter med nedsatt ejektionsfraktion kan elkonvertering ibland vara indicerad i förhoppning om att återgång till sinusrytm förbättrar vänsterkammarmarkfunktionen. Huruvida förmaksstorlek predicerar lyckad konvertering är oklart.

Asymtomatiskt förmaksflimmer konverteras i regel inte.

Inför konvertering ska behandling av eventuell hypertoni och hjärtsvikt optimeras.

Uttalade rubbningar i elektrolytbalansen kan utgöra kontraindikation för elkonvertering genom risken att utlösa kammararytmi. Elkonvertering ska ske under kortvarig anestesi, vanligen med propofol eller liknande.

Elchocken ska vara bipolär och synkroniserad till QRS-komplexet för att undvika chock i den vulnerabla repolarisationsfasen och därmed minska risken för kammararytmi.

Det föreligger olika åsikter om energival. Vanligen ges

■ SAMMANFATTAT

Konvertering av förmaksflimmer, oftast med likströmschock, kan övervägas hos patienter med arytmi-relaterade symtom eller nytillkommen nedsättning av vänster kammars funktion.

Vid duration >48 timmar är behandling med blodförtunnande medel såväl före som efter konvertering obligatorisk.

Direktverkande antikoagulantia (NOAK) förefaller kunna signifikant minska tiden fram till elektrokonvertering jämfört med warfarin, utan risk för ökad tromboembolisering.

Transesofageal ekokardiografi kan vara till hjälp vid akut konvertering om flimret har okänd eller >48 timmars duration för att utesluta trombmassa.

Vid konvertering av akut flimmer förefaller risken för tromboembolisering vara förhöjd om patienten har riskfaktorer för stroke och flimmerdurationen är >12 timmar.

Intravenös konvertering med läkemedel kan vara ett alternativ vid akut konvertering.

»AFFIRM-studien har medfört en mer konservativ hållning till konvertering av förmaksflimmar.«

chock med stegvis ökande energi till dess omslag sker. Alternativet är att ge högsta energi från början. Det senare alternativet ger lägre kumulativ energinivå, sannolikt lägre risk för hudsmärta och tar kortare tid i anspråk [4].

Omslag till sinusrytm sker i 80–90 procent av fallen. Om förmaksflimret kvarstår efter konvertering kan man ge patienten någon form av frekvensreglering, oftast betablockerare intravenöst, och därefter göra ett nytt försök.

Allvarliga arytmier uppträder ytterst sällan i samband med elkonvertering. I de fall de uppträder rör det sig nästan uteslutande om tecken till nedsatt funktion i sinusknutan indikerande eventuellt framtida pacemakerbehov [5]. Vid förmaksflimmar med regelbunden kammarritm ska underliggande AV-block III misstänkas. Ställningstagande till temporär pacemaker elektrod ska ske före konvertering.

Huruvida återställande av sinusrytm också innebär bättre prognos är omdiskuterat. AFFIRM-studien [6], som randomiserade patienter till rytmkontroll med elkonvertering och antiarytmika eller frekvensreglering, fann inga skillnader som talade till rytmregleringens fördel. Det är dock viktigt att komma ihåg att recidivfrekvensen efter konvertering är hög (ca 50 procent) efter 1 månad och effekten av förebyggande antiarytmisk behandling är ytterst måttlig. Det är också viktigt att påpeka att jämförelsen gjordes på basis av intention to treat-analys, vilket försvårar bedömningen eftersom rytmregleringen ofta inte fungerade.

Ett flertal subgruppsanalyser [7, 8] har dock hävdats att de patienter som kan fås att bibehålla sinusrytm förefaller ha generellt sett bättre prognos avseende överlevnad och morbiditet. Definitiva belägg saknas dock. AFFIRM-studien har medfört en mer konservativ hållning till konvertering av förmaksflimmar.

Korrelationen mellan symtom och underliggande rytm är låg vid flimmar. Patienter som genomgått elkonvertering vid uppföljning har i studiesammanhang uppvisat dålig förmåga att urskilja om flimret återkommit eller inte [9].

Elektiv elkonvertering genomförs när förmaksflimrets varaktighet är okänd eller >48 timmar. Patienten ska lida av uppenbara symtom som kan hänföras till flimret och förbehandlas med orala antikoagulantia.

Vid behandling med warfarin ska patientens INR-värden vara på terapeutisk nivå (INR 2–3) under 4 veckor. Själva behandlingstiden brukar dock bli betydligt längre på grund av svängningar i INR-värden och logistiska problem att beräkna lämplig tidpunkt för elkonvertering. En svensk studie visade att den genomsnittliga tiden till elkonvertering efter insättande av warfarin var ca 80 dagar [10].

Vid behandling med NOAK (direktverkande antikoagulantia) anges också behandlingstiden till 3–4 veckor. En fördel med NOAK-behandling är att väntetiden till elkonvertering blir kortare och att tidpunkt för behandling kan planeras bättre. Därmed finns också en möjlighet att patienten kan

behålla sinusrytm längre, eftersom lång flimmerduration anges som negativt för bibehållen sinusrytm efter konvertering. Man måste dock noggrant efterhöra om patienten verkligen tagit sina mediciner; ibland är dagbok ett bra komplement.

Efter elkonvertering övervakas patienten med EKG några timmar. Om inget återfall inträffar skrivs patienten i regel ut direkt till hemmet med kontroll av EKG inom 1 vecka. Med tanke på den höga återfallsrisken kan man överväga tätare EKG-kontroller den första tiden efter konvertering. Vid första gångskonvertering ordineras vanligen inte någon farmakologisk profylax eller så ges betablockerare.

Patienten ska fortsätta sin antikoagulantibehandling i minst 4–6 veckor. Om kvarstående risk för stroke enligt riskvärderingsschemat CHA₂DS₂VASc (CHA₂DS₂VASc ≥1) ges fortsatt livslång behandling. Det är således inte den faktiska rytmen efter konverteringen utan strokerisken som avgör om antikoagulantibehandlingen ska fortsätta eller inte. Risk för stroke efter elkonvertering och med pågående antikoagulantibehandling brukar uppskattas till <1 procent inom 30 dagar efter konvertering. Det finns anledning att påpeka att dessa siffror vilar på vetenskapligt underlag, framför allt på en prospektiv undersökning från 1969 [11] och observationsstudier [12].

Nyligen publicerade studier där man i stället för warfarin använt sig av NOAK (dabigatran, apixaban och rivaroxaban) [13–15] har visat motsvarande risk för tromboembolism efter elkonvertering men med betydligt kortare behandlingstid, ca 30 dagar innan elkonvertering kunde genomföras. I en prospektiv randomiserad studie sågs också mindre blödningar i den NOAK-behandlade gruppen [15].

Om patienten återfaller i förmaksflimmar tas ställning till ny konvertering, vilken då bör ske med antiarytmikaprofylax inför och efter konvertering. Tänkbara alternativ är betablockerare, dronedaron, flekainid, sotalol, disopyramid och amiodaron (se artikeln om rytmreglering i detta tema). Dessa läkemedel (förutom betablockerare) har dock potentiellt allvarliga biverkningar, varför noga övervägande ska göras, särskilt avseende samtidigt förekommande annan hjärtsjukdom. I Norden är betablockerare ett förstahandsalternativ.

I regel görs inte fler än 2–3 konverteringar (särskilt vid snabbt recidiv) innan permanent förmaksflimmar accepteras. Ett undantag är patienter som har sällan förekommande persisterande flimmerepisoder några gånger per år. I dessa fall är det bättre att elkonvertera vid recidiv än att ställa patienten på antiarytmisk behandling med måttligt god profylaktisk effekt.

Akut elektrokonvertering – strokerisken är omdebatterad

Hos patienter med flimmerduration <48 timmar och där patienten är helt säker på tiden för debut kan man enligt gällande riktlinjer konvertera utan föregående antikoagulantibehandling. I vissa riktlinjer rekommenderas även att patienten ska ha pågående heparinbehandling före och efter konvertering. Om patienten har signifikant risk för stroke (CHA₂DS₂VASc ≥1) ska antikoagulantibehandling initieras efter konvertering [1].

Risken för stroke efter korrekt genomförd akut elkonvertering har angetts vara låg. Data från Finland har dock väckt viss oro; i ett stort retrospektivt material med >7000 akuta elkonverteringar utan föregående antikoagulantibehandling angavs risken för stroke till ca 0,7 procent [16].

Hos kvinnor och patienter med samtidig hjärtsvikt eller diabetes var dock risken klart förhöjd: hos patienter med en kombination av dessa riskfaktorer var risken >5 procent. Liknande data har publicerats från en dansk registerstudie

»Dessa observationer föranleder förstås viss försiktighet när det gäller akut elkonvertering.«

»En ny möjlighet till konvertering av förmaksflimmer finns tillgänglig i form av infusion vernakalant.«

[17]. Vid en senare subgruppsanalys av samma material [18] visade det sig också att patienter med flimmerduration >12 timmar hade 1,1 procent ökad risk för stroke jämfört med patienter med duration <12 timmar, som hade 0,3 procent ökad risk.

Dessa observationer föranleder förstås viss försiktighet när det gäller akut elkonvertering. I vissa fall, särskilt hos patienter med riskfaktorer för stroke och duration >12 timmar, är det därför rimligt att om möjligt fördröja elkonverteringen och förbehandla med antikoagulantia.

En nyligen publicerad studie [15] där man i stället för warfarin använt sig av NOAK visade att relativt kort behandling med NOAK (28–30 dagar) gav likvärdig risk för tromboembolism som warfarin. Detta skulle kunna förkorta behandlingstiden även för patienter med relativt akuta symtom, som i mellantiden kan behandlas med frekvensreglering.

I sällsynta situationer kan akut elektrokonvertering också övervägas vid förmaksflimmer med duration >48 timmar. Detta sker då på grund av uttalade symtom eller hemodynamisk påverkan.

I dessa fall bör transesofageal ekokardiografisk undersökning göras för att utesluta trombmassa i hjärtat. Vid förekomst av trombmassa är elkonvertering kontraindicerad; patienten ska behandlas med antikoagulantia, och ny transesofageal ekokardiografisk undersökning bör göras efter ca 4 veckor för att se om tromben har försvunnit [19].

Om undersökningen visar normala fynd påbörjas behandling med lågmolekylärt heparin (helst 1 dygn innan man genomför elkonvertering). Heparinbehandling fortsätter till dess antikoagulantia-behandling uppnått stabil terapeutisk nivå. Tyvärr är dock tillgängligheten till akut transesofageal ekokardiografisk undersökning begränsad på många svenska sjukhus, varför detta alternativ ibland inte är möjligt av logistiska skäl. Korrekt bedömning av undersökningen kräver van undersökare.

Huruvida elkonvertering efter transesofageal ekokardiografisk undersökning och utan föregående antikoagulantia-behandling innebär ökad risk för stroke är omdebatterat, men det föreligger i dag inga studier som entydigt pekar på en sådan risk.

I tidigare studier där man använt transesofageal ekokardiografisk undersökning för riskvärdering men utan antikoagulantia-behandling i efterförloppet sågs förhöjd risk för tromboembolism. I den sk ACUTE-studien [20], där patienterna randomiserades till konventionell warfarinbehandling eller transesofageal ekokardiografisk undersökning med kort tids oral antikoagulantia-behandling och därpå följande elkonvertering, sågs ingen signifikant ökad risk för tromboembolism.

Ett vanligt fynd vid transesofageal ekokardiografi är sk spontankontrast i förmaket, vilket i vissa serier kan uppgå till ca 20 procent. Det har diskuterats om förekomst av spontankontrast kan öka förekomsten av tromboembolism i samband med konvertering. I en sammanställning analyserades detta i 9 publicerade studier om totalt ca 2 500 patienter som genomgått elkonvertering föregående av transesofageal ekokardiografisk undersökning [21]. Man fann spontankontrast i mellan 20 och 80 procent av fallen. Samtliga patienter behandlades med heparin och warfarin efter konverteringen. Före-

komst av tromboembolism förelåg efter minst 30 dagars uppföljning i 0–0,8 procent av fallen.

Geografiska skillnader vid val av farmaka och elektricitet

Generellt kan sägas att stora skillnader avseende metod för konvertering föreligger i Europa. I centrala och södra Europa är farmakologisk konvertering dominerande, medan elkonvertering är den absolut vanligaste metoden i norra Europa, särskilt i Sverige.

När det gäller läkemedelskonvertering finns möjlighet att använda såväl peroral som intravenös konvertering. För peroral konvertering kan flekainid användas i en engångshög-dos (pill-in-the-pocket), se artikeln om rytmreglering i detta tema. Metoden bör åtminstone första gången användas under kontrollerade former med EKG-övervakning.

Traditionellt har man också använt intravenös betablockad för att er hålla akut konvertering; det vetenskapliga underlaget är dock magert.

Flera andra mer potenta antiarytmika har också använts (sotalol, ibutilid och kinidin). Problemet med dessa har dock varit en inte obetydlig risk för allvarliga proarytmier och blodtrycksfall. Sotalol har inte visat någon konverterande effekt, och ibutilid är användbart framför allt vid förmaksfladder. Kinidin är dessutom avregistrerat sedan lång tid. Amiodaron kan användas, men det tar lång tid till konvertering.

En ny möjlighet till konvertering av förmaksflimmer finns tillgänglig i form av infusion vernakalant. Vernakalant är ett antiarytmiskt läkemedel som verkar företrädesvis i förmaket genom att framför allt förlänga förmakets refraktärperiod. Detta uppnås genom att vernakalant verkar på de jonkanaler som är koncentrerade till förmaket. Risken för proarytmier minimeras genom en relativt liten påverkan på kammarkanaler. Effekten avtar med flimrets duration. Inom 48 timmar efter behandlingsstart konverteras ca 64 procent av flimren; mediantiden för konvertering är 11 minuter. De viktigaste kontraindikationerna är signifikant klaffstenos, systoliskt blodtryck <100 mm Hg och hjärtsvikt motsvarande NYHA-klass III–IV samt akut koronart syndrom inom 30 dagar.

På Skånes universitetssjukhus i Malmö används vernakalant nu rutinmässigt vid konvertering av förmaksflimmer med duration <48 timmar och frånvaro av kontraindikationer. En genomgång av de 274 första behandlingarna visade att 71 procent av flimren konverterade till sinusrytm med en mediantid till omslag på 10 minuter. Dessa patienter hade genomsnittlig flimmerduration på 11 timmar. Inga allvarliga biverkningar uppträdde [22].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Tord Juhlin har konsultuppdrag och föreläsningsarvoden från Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Pfizer och Cardiome. Mårten Rosenqvist har konsultuppdrag/föreläsningsuppdrag/forskningsanslag från Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Pfizer, Sanofi, St Jude Medical och Zenicor.*

REFERENSER

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413.
2. 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). *Europace*. 2010;12(10):1360-420.
3. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård. Stöd för styrning och ledning. Remissversion. Stockholm: Socialstyrelsen; 2015. Artikelnr 2015-1-12.
4. Frykman V. Atrial fibrillation. Clinical management with special emphasis on cardioversion [avhandling]. Stockholm: Karolinska institutet; 2002.
5. Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, et al. Arrhythmic complications after electrical cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV study. *Europace*. 2013;15(10):1432-5.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;47:1825-33.
7. Guglin M, Chen R, Curtis AB. Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. *Circulation*. 2004;30:109(12):1509-13.
8. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13.
9. Nergårdh A, Frick M. Perceived heart rhythm in relation to ECG findings after direct current cardioversion of atrial fibrillation. *Heart*. 2006;92(9):1244-7.
10. Ryman J, Frick M, Frykman V, et al. Duration of warfarin sodium therapy prior to electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2003;253(1):76-80.
11. Bjerkeland CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1969;23:208-16.
12. Weinberg DM, Mancini J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1989;63:745-6.
13. 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(2):131-6.
14. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1082-7.
15. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35:3346-55.
16. Airaksinen KE, Grönberg T, Nuotio I, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1187-92.
17. Hansen ML, Jepsen RM, Olesen JB, et al. Thromboembolic risk in 16 274 patients undergoing direct current cardioversion with and without anticoagulation therapy. *Europace*. 2015;17:18-23.
18. Nuotio I, Hartikainen JE, Grönberg T, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA*. 2014;312(6):647-9.
19. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-20.
20. Patel SV, Flaker G. Is early cardioversion for atrial fibrillation safe in patients with spontaneous echocardiographic contrast? *Clin Cardiol*. 2008;31(4):148-52.
21. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, et al. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;106:1277-83.
22. Juul-Möller S. Vernakalant in recently developed atrial fibrillation: how to translate pharmacological trials into clinical practice. *Eur J Cardiovasc Med*. 2013;2(4):226-33.