

Frysning med ballong vid förmaksflimmer – snabb, enkel och effektiv terapi



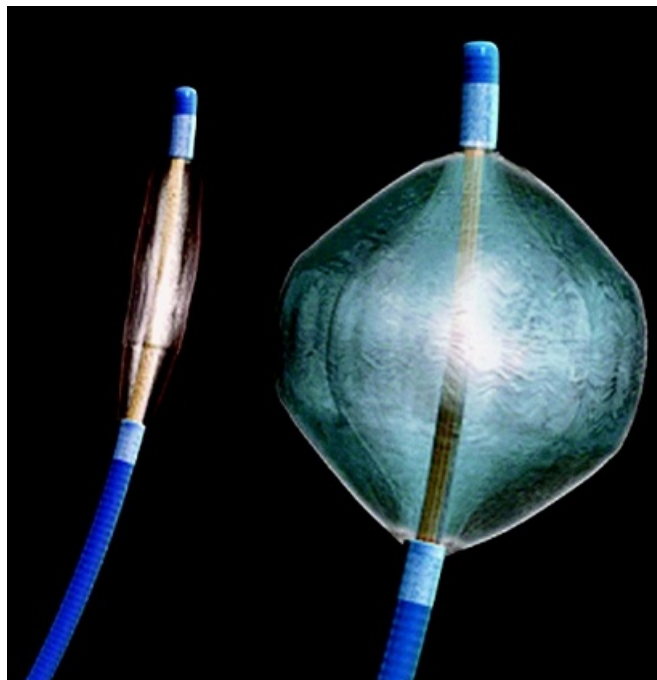
FARIBORZ TABRIZI, med dr, överläkare, hjärtkliniken
PER INSULANDER, med dr, överläkare, hjärtkliniken
per.insulander@karolinska.se
GÖRAN KENNEBÄCK, docent, överläkare, hjärtkliniken
JONAS SCHWIELER, docent, överläkare, hjärtkliniken
HAMID BASTANI, bitr överläkare, hjärtkliniken
FRIEDER BRAUNSCHWEIG, docent, överläkare, hjärtkliniken

NIKOLA DRCA, specialistläkare, hjärtkliniken
BITA SADIGH, med dr, specialistläkare, hjärtkliniken
ANNA GRAHN, biomedicinsk analytiker, fysiologkliniken
CHRISTER WREDLERT, leg sjuksköterska, hjärtkliniken,
MATS JENSEN-URSTAD, docent, överläkare, hjärtkliniken; samtliga Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Transvenös kateterburen lungvensisolering har under senare år utvecklats till ett värdefullt behandlingsalternativ vid farmakologiskt svårbehandlat förmaksflimmer. I huvudsak används två metoder, segmentell ablation kring varje lungvensostium eller parvis linjär ablation med viss marginal utanför lungvensostierna [1-3].

Den dominerande bakomliggande mekanismen till paroxysmalt förmaksflimmer är ofullständigt känd, men frekvent ektopi inne i lungvenerna bedöms vara av stor betydelse, och isolering av dessa är ofta tillräckligt för att nå symtomfrihet från förmaksflimmer [4]. Vid persisterande eller permanent förmaksflimmer kan förmaken genomgå varierande grad av elektrisk och anatomisk remodelering, varför lungvensisolering ofta måste kompletteras med mer omfattande ablationer i främst vänster förmak för att motverka återfall i flimmer [5]. Radiofrekvensenergi är i dag den vanligaste tekniken som används vid kateterburen behandling av förmaksflimmer.

Med aktuella riktlinjer och indikationer för kateterburen ablationsbehandling av förmaksflimmer kommer behovet av ingrepp att öka kraftigt [6, 7]. Lungvensisolering är med nuvarande tekniker ett ofta både tidskrävande och komplicerat ingrepp med lång inlärningskurva, vilket i dag begränsar möjligheterna att behandla den stora patientgrupp som det är fråga om. Vad som behövs som komplement är en jämförelsevis enkel och snabb metod för enbart lungvensisolering med god effekt och som går relativt snabbt att lära sig. Flera alternativa tekniker utvärderas för närvarande, men den teknik som nått längst i utvecklingen är kryoablation (frysteknik) med en särskilt utvecklad ballongkateter [8, 9]. Vi har använt denna teknik hos patienter med paroxysmalt förmaksflimmer för att



Figur 1. Till vänster ses kryoballoonkatetern icke-expanderad, såsom den införs i vänster förmak, till höger ballongen expanderad.

bedöma effektivitet och tidsåtgång och sammanfattar här våra erfarenheter.

PATIENTER OCH METOD

Vi har utfört behandling med kryoballoon hos 40 konsekutiva patienter med paroxysmalt förmaksflimmer (Fakta 1). Vissa patienter hade vid enstaka tidigare tillfällen krävt elektrokonvertering, men klassificeras ändå i denna sammanställning som paroxysmala.

Patienterna behandlades med warfarin minst fyra veckor före och tre månader efter ablationen. Preoperativt utfördes spiral-DT av hjärtat för kartläggning av vänster förmak och lungvensanatomien. Transesofageal ekokardiografi utfördes i anslutning till ablationen för att utesluta eventuell tromb i vänster förmak. Sedvanlig transvenös katetrisering utfördes med dubbel transeptal punktion för simultan användning av ballongkateter och en cirkulär multipolär kateter (lassokate-

SAMMANFATTAT

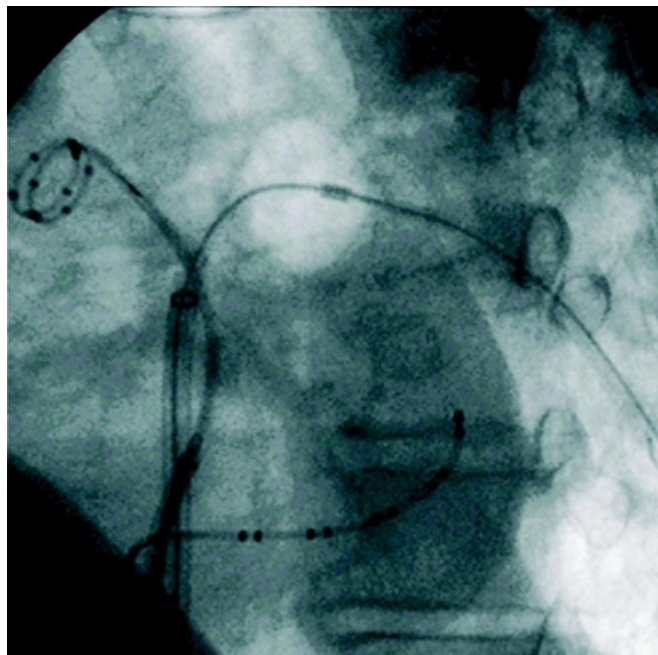
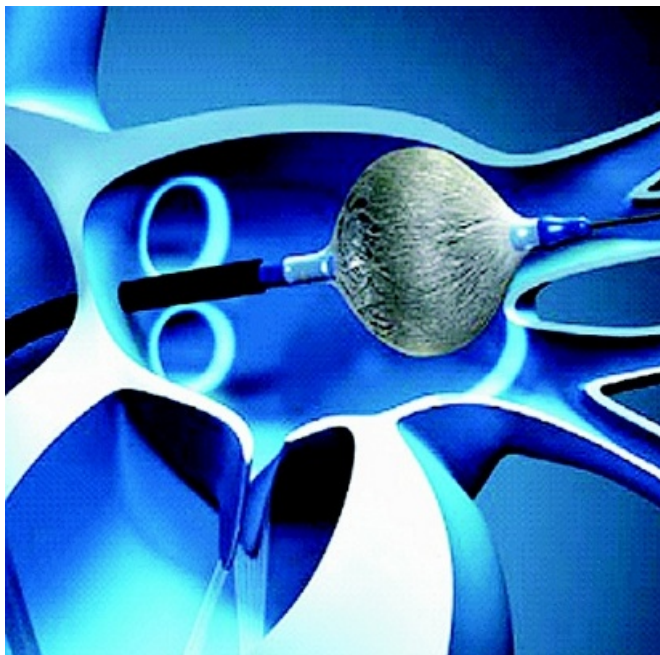
Transvenös kateterburen lungvensisolering är ett behandlingsalternativ vid farmakologiskt svårbehandlat förmaksflimmer.

Lungvensisolering är med nuvarande radiofrekvenstekniker ofta ett tidskrävande och komplicerat ingrepp med lång inlärningskurva, vilket begränsar möjligheterna att behandla alla patienter som kan komma i fråga för kateterablationsbehandling.

Lungvensisolering med kryoballoon är en intressant och

lovande teknik med stor potential att kunna förenkla och effektivisera kateterburen ablation av paroxysmalt förmaksflimmer.

Vi har prövat denna teknik hos 40 konsekutiva patienter. Efter en behandling blev 77 procent helt besvärsfria eller signifikant förbättrade. **Tekniken är** relativt enkel, och medelprocedurtiden redan i denna initiala serie är kort (3,5 timmar). Vi noterade få komplikationer.



Figur 2. Till vänster: Katetern har förts in transseptalt och ballongen är expanderad på plats i vänstra övre lungvenen. Till höger: Genomlysningsbild med ballongkatetern placerad i övre vänstra lungvenen och en multipolär lassokateter i övre högra lungvenen.

ter) för registrering av intrakardiella elektrogram i lungvenerna.

Kryoballoonssystemet består av en 15 French (5 mm i diameter) lång styrbar lång introducer genom vilken ablationskatetern (Arctic Front, CryoCath Technologies Inc) förs till vänster förmak. Ballongen expanderas och förs med visst tryck upp mot lungvensostiet. När tillfredsställande position uppnåtts görs kryoablation (Figur 1 och 2). Detta innebär att ballongtemperaturen sänks till ca -50° under fem minuter. Före ablationen registrerades befintlig aktivitet in i respektive lungven. Rutinmässigt behandlades varje lungven med två femminuters applikationer. Vid kvarvarande aktivitet in i en lungven utfördes kompletterande behandling endera med ballong eller med 8 mm kryokateter. Hos 12/40 patienter utfördes avslutningsvis kavotrikuspid istmusablation med radiofrekvensenergi i profylaktiskt syfte mot förmaksfladder, då denna arytmia också fanns dokumenterad.

Patienterna följdes upp på egen mottagning med EKG var tredje månad samt med registrering av långtids-EKG under 1–2 dygn efter sex månader. De instruerades också att kontakta kliniken vid subjektiva symtom förenliga med förmaksflimmer. Lyckad behandling definierades som subjektiv besvärsfrihet och frihet från förmaksflimmer på EKG. Eventuell förekomst av förmaksflimmer under de första tre månaderna lämnades utan avseende. Vi jämförde även procedurtid och genomlysningsstid för de första 20 och de sista 20 patienterna samt jämförde dessa tider med motsvarande tider för tekniken med cirkumferentiell lungvensisolering då den introducerades på laboratoriet 2004.

RESULTAT

Hos 35 patienter fanns fyra separata lungvenner, och hos fyra patienter fanns fem lungvenner. Hos en patient förelåg en gemensam stam för de vänstra lungvenerna. Primärt isolerades 145 av 156 behandlade lungvenner (93 procent) framgångsrikt med enbart kryoballoon. Antal applikationer per lungven och total frystid framgår av Fakta 2. I nio lungvenner (6 pro-

FAKTA 1. Patientdata

Medianålder (variationsvidd), år	59 (31–75)
Kvinnor/män	7/33
Tidigare lungvensisolering	13
Sjukdomsduration, median (variationsvidd), år	8 (2–20)
Underliggande hjärtsjukdom	
Hypertoni	7
Ischemisk hjärtsjukdom	1

cent) hos fem patienter krävdes kompletterande behandling med vanlig kryoablationskateter för isolering, vilket gav en slutlig primär lyckandefrekvens på 154/156 (99 procent) avseende behandlade lungvenner. Sju lungvenner behandlades inte, då ingen konduktion kunde påvisas efter tidigare lungvensisolering. Hos en patient misslyckades behandlingen helt i de högra lungvenerna. Denna patient hade ett stort öppetstående foramen ovale med anatomiskt avvikande vener. Senare behandling med linjär radiofrekvensablation var framgångsrik. Hos en patient avbröts ballongbehandlingen av de högra lungvenerna på grund av frenikusparese (se Fakta 2 för peroperativa data). Fyra frenikuspareser inträffade. Två av dessa gick i regress peroperativt, en gick i regress efter ett dygn och en efter sex månader. I det sista fallet förelåg symtom i form av lindrig dyspné under den första tiden.

Efter en medianuppföljning på 9 (variationsvidd 6–20) månader var 31 patienter (78 procent) helt asymtomatiska eller signifikant förbättrade (mer än 50 procent reduktion av symtomatiska flimmerepisoder) utan eller med tidigare ineffektivt profylaktiskt läkemedel. Tolv patienter var besvärsfria utan antiarytmika, tolv var besvärsfria med antiarytmika och sju var bättre. Nio patienter svarade inte på behandlingen.

Procedurtiden minskade signifikant under studietiden: medianprocedurtid för de första 20 patienterna var 210 (25:e-

FAKTA 2. Peroperativa resultat

• Antal behandlade lungvener	156
• Lyckad isolering med enbart ballong	145/156 (93 procent)
• Komplettering med kryokateter, antal vener	9 (6 procent)
• Lyckad behandling med ballong + vanlig kateter	154/156 (99 procent)
• Ingreppstid median (25:e–75:e percentilerna), min	220 (160–235)
• Genomlysningstid median (25:e–75:e percentilerna), min	46 (36–62)
• Total frystid/patient median (25:e–75:e percentilerna), min	50 (42–69)
• Frystid/ven median (25:e–75:e percentilerna), min	13 (11–17)
• Komplikationer	
Frenikuspars	4
Tamponad	0
TIA	1
Hematom/ljumskeblödning	8

75:e percentilerna 198–313) minuter jämfört med 180 (25:e–75:e percentilerna 158–213) minuter för de sista 20 patienterna ($P < 0,01$). Genomlysningstiden visade en tendens att minska: median 55 (25:e–75:e percentilerna 36–66) minuter jämfört med 44 (25:e–75:e percentilerna 30–52) minuter ($P = 0,08$). En historisk jämförelse med egna data för cirkumferentiell linjär teknik med radiofrekvensenergi hos patienter med paroxysmalt förmaksflimmer visade att motsvarande procedurdur uppnåddes först efter mer än 150 ingrepp: median 288 (25:e–75:e percentilerna 224–392) minuter för det första 20 ingreppen jämfört med 182 (25:e–75:e percentilerna 161–218) minuter för ingrepp 150–170 med denna metod.

DISKUSSION

I denna patientserie kunde vi uppnå lungvensisolering med enbart kryoballong i 93 procent av behandlade lungvener. Vi fann vidare ett kvarvarande lyckat resultat, definierat som besvärsfrihet eller signifikant symtomförbättring med eller utan farmaka, efter en behandling hos 78 procent av patienterna under en medianuppföljningstid på 9 (6–20) månader. Dessa resultat överensstämmer väl med de få rapporter som hittills publicerats om kryoballongteknik [8, 16, 17].

Lyckandefrekvens – definition

Lyckandefrekvensen vid lungvensablation är svårare att utvärdera än vid andra supraventrikulära takykardier, och definitionen på lyckat ingrepp varierar i olika studier. Subjektiv besvärsfrihet används ofta liksom avsaknad av dokumenterad arytm med eller utan tidigare ineffektivt antiarytmikum. I vissa studier anges även signifikant symtomförbättring. Flera faktorer komplicerar bedömningen av om ingreppet är lyckat eller inte.

Det är inte ovanligt med recidiv i förmaksflimmer de första månaderna efter lungvensisolering med radiofrekvensenergi – men med klart minskad arytmibenägenhet ju längre tid som går (»late cure«), varför utvärdering av effekt ofta görs först efter att 3–6 månader gått (efter en sk blanking-period) [10, 11]. Om detta också gäller efter kryoteremisk ablation är oklart. Vi har i denna rapport inte tagit hänsyn till eventuella recidiv i förmaksflimmer inom tre månader efter ingreppet. Asymtomatiska episoder av förmaksflimmer förekommer efter lungvensablation [12]. I en studie följdes patienterna efter lung-

vensablation med telefon-EKG ett par minuter varannan dag, och man fann då en flimmerfrihet på 45 procent [13]. I denna studie kalkylerades att lyckandefrekvensen skulle ha varit 70 procent vid sedvanlig uppföljning med Holter-EKG, vilket är en siffra som återkommer i flera studier med snarlikt upplägg avseende uppföljning.

I en metaanalys från 2006 med drygt 15 000 patienter (med såväl paroxysmalt som persisterande förmaksflimmer) som genomgått linjär lungvensablation med radiofrekvensenergi rapporterades framgångsrik behandling hos 74 procent efter sex månaders uppföljning. Tio procent av patienterna behandlades med antiarytmika [14]. I en omfattande enkätstudie inkluderande såväl små som stora centra rapporterades framgångsrik behandling hos 52 procent av patienterna vid elva månaders uppföljning, och ytterligare 24 procent var förbättrade med kvarvarande antiarytmisk behandling [15].

Våra resultat i denna rapport stämmer väl med ovan refererade resultat vid lungvensablation med radiofrekvensteknik.

Nackdelar med kryoballong

Den långa introducern som används för ballongkatetern är tämligen grov, 15 French, vilket innebär att blödningar i ljumsken och hematom efter katetrering är vanligare än vid sedvanliga ablationsingrepp. Tekniken är troligen främst lämpad för paroxysmalt förmaksflimmer, där isolering av enbart lungvenerna oftast är tillräcklig. Vid persisterande förmaksflimmer kan visserligen tekniken användas initialt, men komplettering med radiofrekvensenergi kan behövas för linjära ablationer i vänster förmak.

Vid avvikande anatomi hos lungvenerna är det tekniskt besvärligt att använda ballongen. Detta var främsta orsak till att 7 procent av lungvenerna inte kunde isoleras framgångsrikt med enbart ballong i detta patientmaterial. Genomlysningstiden blir längre med denna teknik, beroende dels på frekventa kontroller av diafragmarörligheten, då risk för frenikuspars finns, dels på att inget icke-röntgenbaserat mappingsystem används för lokalisering av katetrar men också på upprepade kontrastinjektioner för ocklusionskontroll.

Frekvensen frenikuspareser förefaller vara högre med denna teknik då fyra (10 procent) av våra patienter erfor denna komplikation. Detta fynd stämmer med andra rapporter om denna teknik [8, 16, 17]. Emellertid bör noteras att alla pareser gick i regress, vilket även är erfarenheten från andra centra som testat tekniken [8, 16, 17].

Framtida behov av flimmerablation

Socialstyrelsen skriver i sina senaste riktlinjer: »Kateterburen ablation är en ny behandling av paroxysmalt och persisterande förmaksflimmer som leder till 56–86 procent frihet från symtomgivande flimmer hos patienter som inte har tillräcklig effekt av farmakologisk behandling (gott vetenskapligt underlag)«. Man rekommenderar att kateterbehandling kan övervägas som alternativ vid paroxysmalt och persisterande förmaksflimmer hos en patient där farmakologisk profylax med adekvat antiarytmikum (klass IC eller III) prövats och bedömts inte ha tillfredsställande profylaktisk effekt eller inte tolererats av patienten [6]. I sammanfattningen framhålls att två antiarytmika bör ha testats. Den europeiska kardiologföreningen, ESC, liksom de amerikanska kardiologföreningarna ACC och AHA, går längre och rekommenderar att kateterablation kan övervägas redan hos patienter som enbart testat ett antiarytmikum och önskad effekt inte uppnått [7].

Förmaksflimmer är den vanligaste kliniskt betydelsefulla arytmien. I en rapport från SBU för ett par år sedan uppskatta-

de man konservativt att 5 600 personer under 70 år varje år insjuknar i förmaksflimmer i Sverige, varav 15 procent har kvarstående svåra symtom trots adekvat genomförd farmakologisk behandling [18]. Den potentiella målgruppen för kateterablation uppskattades då till 850 patienter per år. I Socialstyrelsens aktuella riktlinjer skriver man att antalet lungvensablationer beräknas öka med 1 760 ingrepp per år [6]. Hos patienter med kvarvarande symtom efter misslyckad lungvensablation kan förnyad behandling förväntas vara framgångsrik i ett antal av fallen [19]. Ett rimligt antagande, baserat på egna och andras observationer, är att 30–40 procent av de patienter som genomgår lungvensisolering behöver genomgå två behandlingar.

Det totala årliga behovet av lungvensablation överstiger därför sannolikt 4 000 ingrepp. Det bör understrykas att vi då endast har tagit hänsyn till det årliga tillflödet av patienter och inte till det uppdämda behov som redan föreligger.

I Sverige utförs lungvensablation vid sju universitetssjukhus. 2006 utfördes drygt 360 lungvensablationer i landet, och 2007 hade det antalet stigit till ca 530. Den nuvarande produktionen understiger sålunda kraftigt den beräknade efterfrågan. Inräknat det stora behov som finns för kateterburen behandling av andra takykardier kan man konstatera att de elektrofysiologiska resurserna i Sverige är kraftigt underdimensionerade.

Behov av enklare teknik

Med dagens radiofrekvensteknik tar det flera år att vidareutbilda yngre elektrofysiologer till att självständigt kunna utföra lungvensablationer. Även för den tränade elektrofysiologen tar kateterablation av förmaksflimmer ofta betydligt längre tid än en rutinablation av andra supraventrikulära takykardier.

En väg att gå för att optimera tillgängliga elektrofysiologiska resurser är utvecklande av en enklare metod för lungvensisolering, med kortare inläringstid och kortare procedurtid, för att kunna sprida tekniken på flera händer.

Vår bedömning är att flimmerablation med hjälp av den aktuella kryoballogtekniken har potential att uppfylla dessa krav. Vi hade en medelprocedurtid på 216 minuter i hela materialet. Redan hos detta begränsade antal patienter är tidsåtgången signifikant mindre för den sista hälften än för den första hälften, och ytterligare förkortning av procedurtiden kan förväntas. I färsk rapport från centra med större erfarenhet av tekniken redovisas procedurtider på mellan två och tre timmar [16, 20]. Alla ingrepp gjordes av elektrofysiologer med vana av lungvensisolering, men det är ändå vår bedömning att denna teknik, förutsatt god vana vid transseptal punktion, är förhållandevis enkel att lära sig.

Om det i framtiden dessutom går att kombinera den aktuella ballongkatetern med en registreringsfunktion, dvs simultan registrering av elektrogram från lungvenerna, skulle tidsåtgången minska ytterligare.

KONKLUSION

Lungvensablation med kryoballog är en lovande teknik med potential att kunna förenkla och effektivisera kateterburen ablation av paroxysmal förmaksflimmer. Korttidsresultaten i denna rapport är helt jämförbara med vad som rapporterats för lungvensablation med radiofrekvensenergi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Per Insulander och Mats Jensen-Urstad har erhållit föreläsnings- och konsultarvoden från Advisory Group CryoCath Technologies Inc.*

REFERENSER

- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000;101:1409-17.
- Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2539-44.
- Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*. 2003;108:2355-60.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
- Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, Sacher F, Rotter M, Takahashi Y, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electro-physiol*. 2005;16:1138-47.
- Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. Arytmier – vetenskapligt underlag för Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006; 8:651-745.
- Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayera MJ, Thornton AS, Jessurun ER, Theuns D, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J*. 2007;28:2231-7.
- Reddy VY, Neuzil P, d'Avila A, Lragy M, Malchano ZJ, Kralovec S, et al. Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: what is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm*. 2008;5:353-60.
- Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Tada H, Chugh A, Hassan S, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:100-4.
- Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004;10:221-6.
- Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112:307-13.
- Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Nielsen JC, Arya A, et al. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electro-physiol*. 2005;12:1286-92.
- Fisher JD, Spinelli MA, Mookherjee D, Krumerman AK, Palma EC. Atrial fibrillation ablation: reaching the mainstream. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:523-37.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;111:1100-5.
- Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:273-8.
- Klein G, Oswald H, Gardiwal A, Lüsebrink U, Lissel C, Yu H, et al. Efficacy of pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008; 5:802-6.
- Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer. SBU Alert-rapport nr 2005-02.
- Verma A, Natale A. Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. *Circulation*. 2005;112:1214-22.
- Chun JK, Antz M, Köster I, Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, et al. The single-big-cryo-balloon technique for pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation. *JACC*. 2008;51(Suppl 1):A12.