

Steen M Jensen, med dr, överläkare steen.jensen@medicin.umu.se

Milos Kesek, överläkare; båda vid kardiologi, Hjärtcentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Inga bevis för nytta av pacemaker vid paroxysmalt förmaksflimmer

II Förekomsten av förmaksflimmer i den generella populationen är ca 2 procent, något högre bland män än bland kvinnor. Paroxysmalt förmaksflimmer (PAF) beräknas utgöra ca 40 procent därav. Incidensen ökar efter 65-årsåldern till ca 5 procent, och till ca 10 procent vid samtidig förekomst av annan kardiovaskulär sjukdom. Förmaksflimmer är associerat med en 3–5 gånger ökad risk för stroke, en 3 gånger ökad risk för hjärtsvikt och 1,5–1,9 gånger ökad mortalitetsrisk.

Konventionell medikamentell behandling inkluderar frekvensreglering med AV-nodblockerande farmaka, recidivprofylax med antiarytmika och antikoagulationsbehandling. Antiarytmisk behandling har låg effektivitet och kända biverkningar [1]. Icke-farmakologiska behandlingar, såsom pacemakerbehandling av PAF, har därför tilldragit sig ett stort intresse.

Denna utveckling initierades av ett antal retrospektiva [2, 3] och prospektiva [4] studier som indikerade lägre förekomst av förmaksflimmer hos patienter med sjuk sinusnod behandlade med förmakspacing än hos motsvarande patienter som behandlades med kammar pacing. Denna skillnad kan dock vara relaterad såväl till en antiarytmisk effekt av förmakspacing som till en proarytmisk effekt av kammar pacing. Trots att många pacemakerstudier vid det här laget har genomförts (med ett kraftigt engagemang från pacemakerindustrin) är det fortfarande osäkert om pacemakerbehandling är till nytta för patienter med PAF.

II Systematisk litteraturgenomgång

För att besvara frågan om nyttan med pacemakerbehandling i denna population bör en studie innehålla randomisering till ren förmakspacing (AAI) eller AV-sekventiell pacing (DDD) versus inaktiv pacemaker (eller med s k support pace). Den optimala studiepopulationen har enbart PAF. Det är dock svårt att renodla detta tillstånd mot sjuk sinusnod – en bradykardiindikation som ofta har ett inslag av förmaksflimmer. En viss andel patienter med sinusbradykardi i en undersökt population kan accepteras, men det begränsar studiens generaliserbarhet.

De relevanta effektmåten torde vara patientens livskvalitet, antal recidiv per tidsenhet, tidsandel i förmaksflimmer (flimmerbörda), andel patienter som övergår till kroniskt förmaksflimmer, hälsoekonomi, kostnadseffektivitet och komplikationer.

Författarna har gjort en systematisk litteraturgenomgång av randomiserade, kontrollerade studier av pacemakerbehandling vid PAF. Den aktuella översikten baseras på sökning i PubMed (MeSH-termer och fritext), sökning i Cochrane-databasen och komplettering med av författarna kända

Sammanfattat



Konventionell medikamentell behandling av förmaksflimmer har låg effektivitet och kända biverkningar.

Vissa studier har indikerat lägre förekomst av förmaksflimmer hos patienter med sjuk sinusnod behandlade med förmakspacing än hos motsvarande patienter som behandlades med kammar pacing.

Trots att många pacemakerstudier vid det här laget har genomförts är det fortfarande osäkert om pacemakerbehandling är till nytta för patienter med paroxysmalt förmaksflimmer.

Det finns idag inga bevis för positiv effekt av pacemakerbehandling vid paroxysmalt förmaksflimmer.

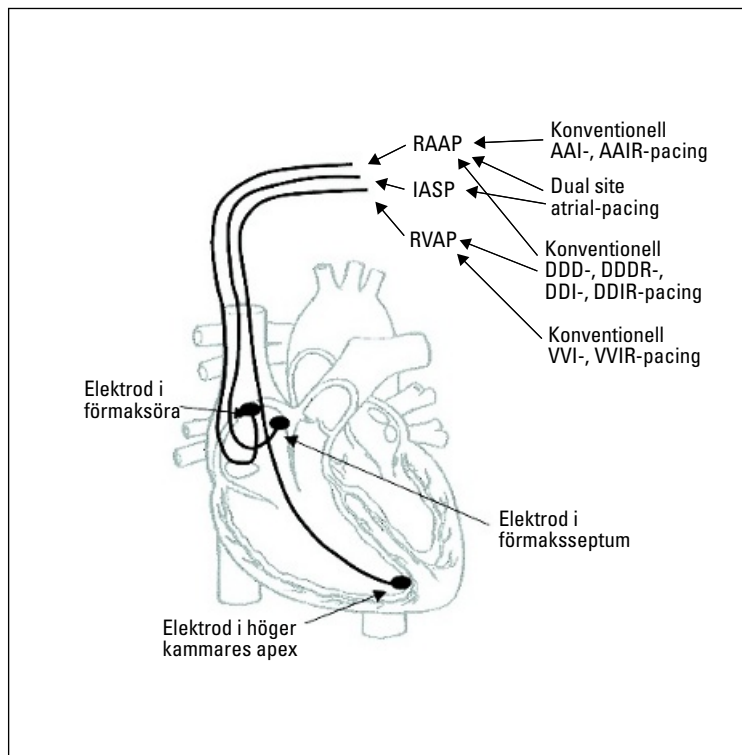
studier. Efter genomgång uteslöts publikationer som annonserade pågående studier, jämförde VVI-pacing med AAI-/DDD-pacing, prövade antiarytmika efter His-ablation eller utvärderade en ablationsstrategi. Totalt 16 randomiserade kontrollerade studier ingår i den slutliga värderingen (Fakta 1).

II Resultat

PAF utan konventionell pacemakerindikation

Gillis och medarbetare 1999 och 2000 [5, 6] visar att sedvanlig förmakspacing inte har något värde för den starkt selekterade del av flimmerpopulationen som står inför en His-ablation. I följdstudien visas att det är utan betydelse om man behandlar med DDDR eller VDD efter His-ablation. Inga patienter behandlades med antiarytmika. Detta överensstämmer väl med en svensk His-ablationspopulation men inte med en PAF-population. Populationen är därför representativ för en starkt selekterad del av den svenska flimmerpopulationen.

Manolis och medarbetare 2002 [7] påvisar ingen skillnad mellan två typer av förmakspacing. Studien är liten och kan möjligen vara hypotesbildande för nya och bättre studier. Wiberg och medarbetare 2003 [8] är en liten studie med positiv effekt av pacing på en representativ population; uppföljningen är dock kort. Kale och medarbetare 2003 [9] är en liten stu-



Figur 1. Elektrodlökalisationer och kombinationer som används vid olika sätt att stimulera.

II Fakta 2

Några begrepp

Dual-site pacing: Samtidig pacing från två lokalisationer i höger förmak.

Support pace: Pacing med låg basfrekvens, 30–50/minut.

Bachmanns bunt-stimulering: Pacing via elektrod placerad superiort och posteriort på skiljeväggen mellan förmaken.

Profylaktisk pacingalgoritm (PPA): Diverse pacingalgoritmer som på olika sätt kan öka andelen förmakspacade slag eller minska pauserna efter extraslag.

Mode-switch: Algoritm som i samband med förmaksflimmer automatiskt ändrar från DDD till VVI eller DDI. Detta förhindrar att förmaksflimmer via pacemakern leds till kammaren med hög pacad hjärtfrekvens till följd. (Mode-switch kan naturligtvis inte förhindra en hög kammarfrekvens om denna beror på patientens egen överledningförmåga.)

His-ablation: Destruktion av den elektriska överledningen mellan förmak och kammare i syfte att hindra förmaksflimmerimpulserna från att fortledas till kammarna. Åstadkoms genom ett enkelt ingrepp med en elektrodukateter. Efter ingreppet är patienten pacemakerberoende.

die med brister i populationsbeskrivning som bara kan vara hypotesbildande för bättre upplagda studier.

PAF vid annan indikation för pacemakerbehandling

Singel-site pacing. Av fem studier [10–14] som undersöker effekten av en lätt höjd basfrekvens och olika pacingalgoritmer är det endast Carlson och medarbetare 2003 [12] som visar en signifikant om än mycket blygsam effekt, med en absolut riskreduktion på 0,63 procent i symtomgivande flimmerbörda, motsvarande ett number-needed-to-treat på 159 patienter.

Det är en relativt stor multicenterstudie med randomisering av patienterna till DDDR med eller utan en speciell pacingalgoritm, framtagna för att uppnå en hög andel förmakspacing i syfte att undertrycka förmaksflimmer, och med cross-over efter sex månader. Populationen är bristfälligt be-

skriven, t ex saknas upplysning om eventuell strukturell hjärtsjukdom och hypertoni.

Septal pacing. Tre studier av effekten av septal pacing respektive Bachmanns bunt-stimulering visar signifikant effekt. Padeletti och medarbetare 2001 och 2003 [15, 16] jämför septal pacing (IASP) med konventionell pacing (RAAP) med oförändrad antiarytmisk behandling. Randomiseringsförfarandet är väl beskrivet liksom patientpopulationerna. Båda studierna påvisade signifikant färre symtomgivande

II Fakta 1

Sökning på PubMed den 24 januari 2005

#6 Search #1 OR #2 AND #3 Field: All Fields, Limits: Randomized Controlled Trial	42
#5 Search #1 OR #2 AND #3 Field: All Fields, Limits: Meta-Analysis	4
#4 Search #1 OR #2 AND #3	194
#3 Search »atrial fibrillation/prevention and control« [MeSH]	670
#2 Search »Cardiac Pacing, Artificial« [MeSH]	12 575
#1 Search »Pacemaker, Artificial« [MeSH]	16 349

II Fakta 3

Några förkortningar

VVI: pacing i höger kammare.

AAI: pacing i höger förmak.

VDD: pacing i höger kammare med sensing i höger förmak.

DDD: pacing och sensing i höger förmak och höger kammare.

DDI: pacing och sensing i höger förmak och höger kammare utan att kammarpacingen triggas av förmakssignaler.

Ovanstående klassifikation kan kompletteras med ett R om pacemakern har en funktion som möjliggör ökad stimuleringsfrekvens i samband med fysisk aktivitet.

PAF: paroxysmalt förmaksflimmer.

IASP: pacing via elektrod placerad på skiljeväggen mellan förmaken.

RAAP: pacing via elektrod på vanligt ställe i högra förmaksörat.

RVAP: pacing via elektrod på vanligt ställe i höger kammare apex.

PAF per månad i IASP-gruppen. I den tidigare, mindre studien påvisades även en signifikant minskning av PAF-bördan (mätt via pacemakerdiagnostiken) från ca 100 min/dag till ca 50 min/dag i IASP-gruppen.

Hermida och medarbetare 2004 [17] jämför IASP med konventionell pacing (RAAP) hos en grupp patienter med sjuk sinusknuta. Patientpopulationen och studiedesignen är väl beskrivna. Antalet PAF skilde sig inte mellan behandlingsgrupperna. I en subgruppsanalys av patienter med PAF före pacemakerimplantation var däremot vid uppföljning signifikant fler IASP-patienter fria från PAF.

Bailin och medarbetare 2001 [18] jämför Bachmanns bunt-pacing med konventionell pacing (RAAP) hos patienter med konventionell indikation för pacemakerbehandling samt PAF. Patientpopulationerna och studiedesignen är torftigt beskrivna, varför det är svårt att avgöra om populationen är representativ för svenska förhållanden. All antiarytmisk behandling sattes ut före randomiseringen; för 12 procent sattes antiarytmisk behandling in under studieperioden. Primärt effektmått var inte definierat, men andelen med kroniskt förmaksflimmer efter ett år var signifikant större i RAAP-gruppen; 53 procent mot 25 procent, $P=0,01$. Antal mode-switch (surrogat för antal PAF) skilde sig inte signifikant. Pacemakerrelaterade komplikationer förekom hos 4 procent. Om fynden i dessa studier kan bekräftas i ytterligare undersökningar torde metoden kunna få användning i Sverige som alternativ till konventionell elektrodplacering, åtminstone hos patienter med konventionell pacemakerindikation och PAF.

Dual-site pacing. Saksena och medarbetare 2002 [19] jämför simultan pacing från två lokaliseringar i höger förmak, s k dual-site pace (DSP) med RAAP och support pace (DDI-50) hos patienter med bibehållen antiarytmisk behandling. Det är en multicenterstudie med cross-over efter sex månader eller

efter två symptomgivande och dokumenterade PAF eller hemodynamiskt intolerabel pacemakerinställning. I huvudsak inkluderades patienter med sjuk sinusnod som pacemakerindikation som dessutom hade haft minst två PAF under de senaste tre månaderna. Randomiseringsförfarandet är väl beskrivet liksom patientpopulationerna, bortfallet och komplikationerna. Analysen försvåras dock av det stora antalet (enligt studieplanen korrekta) cross-over. Primära effektmått var tid till cross-over, tid till symptomgivande PAF och livskvalitet (QoL).

Vid fyra månader hade signifikant färre cross-over i DSP- och RAAP-gruppen än i support pace-gruppen; 20 procent respektive 30 och 55 procent. Tid till cross-over skilde sig enligt samma mönster; 5,8 månader respektive 4,7 och 3,3 månader. Ett problem är att kontrollgruppens support pace (DDI-50/minut) kan upplevas som för långsam rytm av patienten (och behandlande läkare?) eller medföra symptomgivande bortfall av AV-synkroni och ger därmed anledning till tidig cross-over. Livskvaliteten skilde sig inte övertygande.

En mycket liten studie av nio patienter, Friedman 1998 [20], visade ingen skillnad på dual-site pacing och konventionell förmakspacing.

II Konklusion

Det finns idag inga bevis för positiv effekt av pacemakerbehandling vid PAF. Möjligen bidrar suboptimala studiedesigner till denna brist på belagd nytta. En eventuell nytta av förmakspacing kan i vissa fall ha motverkats av en hög andel samtidig kammarpacing, något som man vet har negativ effekt.

Flera felkällor

Man kan också förmoda att en uppföljning på 3–6 månader är för kort för att värdera den kliniska effekten av pacing. Även valet av effektmått kan vara avgörande. Detta bör detektera

en behandlingseffekt och ha klinisk relevans. I många studier används surrogat-effektmått, såsom antalet mode-switch och tid till cross-over. Korrelationen mellan dessa effektmått och klinisk effekt är osäker. Slutsatser som baseras på komprimerade tekniska uppgifter från pacemakerns diagnostik (såsom antalet mode-switch) är helt beroende av signalkvaliteten och egenskaperna hos de kommersiella algoritmer som används.

Antalet symtomgivande PAF-episoder som effektmått innebär en annan felkälla: Det är välkänt att patienten inte alltid kan avgöra om han eller hon har förmaksflimmer eller sinusrytm (eventuellt pacemakerrytm). Flera studier använder en redan pacemakerbehandlad grupp som kontroll av effekten av en viss teknik, typiskt en speciellt pacingalgoritm. En sådan studie testar naturligtvis endast effekten av algoritmen och säger inget om en eventuell effekt av pacingen i sig.

Hypotes om viss effekt

Det finns visst stöd för att pacing från förmaksseptum eller samtidigt från två förmakslokaliseringar kan ha effekt vid PAF. Nya och större studier, inkluderande patienter såväl med som utan bradykardi, måste genomföras för att testa denna hypotes innan behandlingen kan ingå i klinisk rutin. Sådana studier bör utföras med en lång uppföljning och ske under fortsatt behandling med tidigare icke-effektiva antiarytmiska farmaka. För att uppnå en tillräckligt hög andel förmakspacing bör en lämplig pacingalgoritm inkluderas. Om möjligt bör AAI föredras framför DDD för att undvika ogynnsam kammarstimulering.

Effektmåten bör inkludera patientens livskvalitet, antal recidiv per tidsenhet, såväl symtomgivande som icke-symtomgivande flimmerbörda (mätt med en teknisk metod som tillåter att åtminstone ett antal episoder kan verifieras med ett elektrogram, i motsats till rena händelseräknare), vidare andelen som övergår till kroniskt förmaksflimmer, hälsoekonomi, kostnadseffektivitet och komplikationer.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författarna har de senaste två åren mottagit föreläsararvoden från Medtronic och St Jude. Steen M Jensen har dessutom erhållit ekonomiskt stöd till egen forskning från Medtronic.

ANNONS

Referenser

1. Wyse DG. Selection of endpoints in atrial fibrillation studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(1 Suppl):S47-52.
2. Rosenqvist M, Brandt J, Schüller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988;116(1 Pt 1):16-22.
3. Sgarbossa EB, Pinski SL, Maloney JD. The role of pacing modality in determining long-term survival in the sick sinus syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:359-65.
4. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, Thuesen L, Mortensen PT, Vesterlund T, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-6.
5. Gillis AM, Connolly SJ, Lacombe P, Philippon F, Dubuc M, Kerr CR, et al. Randomized crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. The atrial pacing peri-ablation for paroxysmal atrial fibrillation (PA (3)) study investigators. *Circulation* 2000;102:736-41.
6. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, Dubuc M, Philippon F, Yee R, et al. Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2553-2558.
7. Manolis AG, Katsivas AG, Vassilopoulos C, Koutsogeorgis D, Louvros NE. Prevention of atrial fibrillation by inter-atrial septum pacing guided by electrophysiological testing, in patients with delayed interatrial conduction. *Europace* 2002; 4:165-74.
8. Wiberg S, Löfnerholm S, Jensen SM, Blomström P, Ringqvist I, Blomström-Lundqvist C. Effect of right atrial overdrive pacing in the prevention of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1841-1848.
9. Kale M, Bennett DH. Pacemaker prevention therapies for the control of drug-refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2003;5:123-31.
10. Bellocci F, Spampinato A, Ricci R, Puglisi A, Capucci A, Dini P, et al. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-response in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence: a prospective, multicentre study. *Europace* 1999;1:220-5.
11. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, et al. ▶

- Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace* 2004;6:371-9.
12. Carlson MD, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:627-33.
 13. Levy T, Walker S, Rex S, Paul V. Does atrial overdrive pacing prevent paroxysmal atrial fibrillation in paced patients? *Int J Cardiol* 2000;75:91-7.
 14. Ricci R, Santini M, Puglisi A, Azzolini P, Capucci A, Pignalberi C, et al. Impact of consistent atrial pacing algorithm on premature atrial complexe number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: a randomized prospective cross over study. *J Interv Card Electrophysiol* 2001;5:33-44.
 15. Padeletti L, Botto G, Spampinato A, Michelucci A, Colella A, Porciani MC, et al. Prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia: role of right atrial linear ablation and pacing site. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:733-8.
 16. Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, Colella A, Musilli N, Porciani MC, et al. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001;142:1047-55.
 17. Hermida JS, Kubala M, Lescure FX, Delonca J, Clerc J, Otmani A, et al. Atrial septal pacing to prevent atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction: results of a randomized controlled study. *Am Heart J* 2004;148:312-7.
 18. Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:912-7.
 19. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, et al. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1140-50; discussion 1151-2.
 20. Friedman PA, Hill MR, Hammill SC, Hayes DL, Stanton MS. Randomized prospective pilot study of long-term dual-site atrial pacing for prevention of atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 1998;73:848-54.



=artikeln är referentgranskad



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
finns också en längre version av denna artikel

SUMMARY

Sixteen randomised controlled studies examining the use of pacemakers for the therapeutic prevention of atrial fibrillation were investigated. Four studies dealt with patients without conventional pacemaker indication. A minor positive effect was observed in one study. The validity of the observation is however limited due to a small number of patients and a short follow-up period. Five studies assessed the effect of overdrive pacing and different preventive pacing algorithms. A small, statistically significant positive effect was found in one of these studies. Six studies investigated dual site pacing or septal pacing. Five of these indicated a possible positive effect. Before this approach is implemented clinically, further studies are nevertheless required.

Steen M Jensen, Milos Kesek

Correspondence: Steen M Jensen, Hjärtcentrum, Kardiologi, Norrlands Universitetssjukhus, SE-901 85 Umeå, Sweden steen.jensen@medicin.umu.se

ANNONS