

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

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

Inga bevis för nytta av pacemaker vid paroxysmalt förmaksflimmer (lång version)

II Förekomsten av förmaksflimmer i populationen är generell ca 2 procent, något högre bland män än bland kvinnor. Paroxysmalt förmaksflimmer (paroxysmal atrial fibrillation, PAF) beräknas utgöra ca 40 procent därav [1]. Incidensen ökar efter 65 års ålder till ca 5 procent, och till ca 10 procent vid samtidig förekomst av annan kardiovaskulär sjukdom [2]. Förmaksflimmer är associerat med 3–5 gånger ökad risk för stroke, ca 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 [3].

Icke-farmakologisk behandling, såsom pacemakerbehandling, har därför tilldragit sig stort intresse. Denna utveckling initierades av ett antal retrospektiva [4–6] och prospektiva [7, 8] studier, som indikerade lägre förekomst av förmaksflimmer hos patienter med sjuk sinusnod behandlade med förmakspacing än hos motsvarande patienter som behandlats med kammarpacing.

Denna skillnad kan dock vara relaterad till såväl en antiarytmisk effekt av förmakspacing som en proarytmisk effekt av kammarpacing.

Trots att många pacemakerstudier vid det här laget har genomförts (med kraftigt engagemang från pacemakerindu-

Sammanfattat



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

Tidigare studier på patienter som pacemakerbehandlats på grund av sjuk sinusnod tyder på lägre förekomst av förmaksflimmer vid förmakspacing än vid kammarpacing.

Trots många studier rörande pacingens effekt på paroxysmalt förmaksflimmer är det fortfarande oklart om pacemakerbehandling är till nytta vid sjukdomen.

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

strin) 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 begränsar studiens generaliserbarhet.

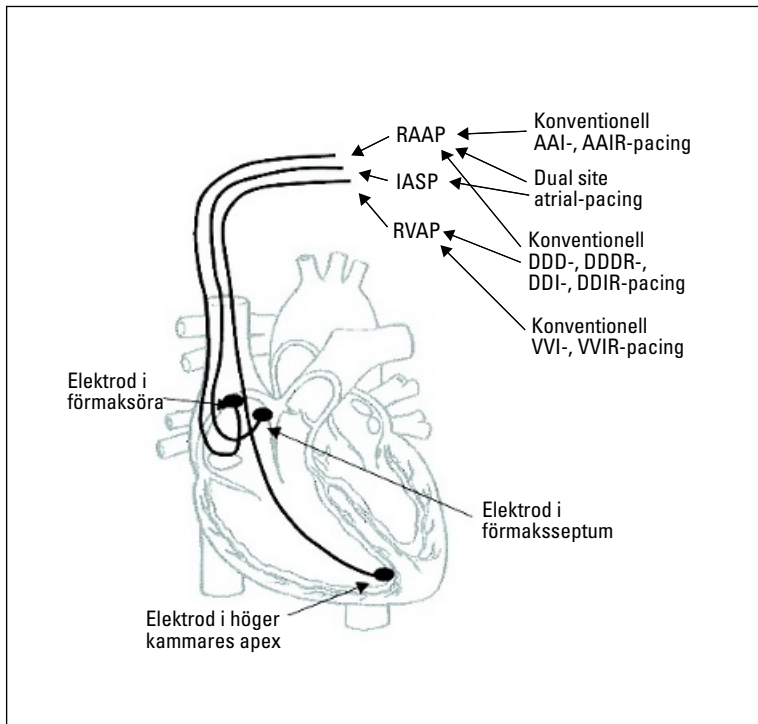
De relevanta effektmåtten torde vara patientens livskvalitet, tid till flimmerrecidiv, antal recidiv/tidsenhet, tidsandel i förmaksflimmer (flimmerbörda), andel patienter som övergår till kroniskt förmaksflimmer, hälsoekonomi, kostnadseffektivitet och komplikationer.

Författarna har gjort en systematisk litteraturgenomgång av randomiserade, kontrollerade studier av pacemakerbehandling vid PAF. Den aktuella översikten baseras på sök-

II Fakta 1

Sökning på PubMed 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 |



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

II 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 klassifikationer 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 kammarens apex.

ning i PubMed (MeSH-termer och fritext) och Cochrane-databasen och har kompletterats med av författaren kända 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).

PAF utan sedvanlig pacemakerindikation

Gillis 1999 [9] beskriver en PAF-population utan sedvanlig indikation för pacemakerbehandling. De 97 patienterna har randomiserats 1:1 till en behandlingsgrupp (DDIR-70) och en kontrollgrupp (DDI-30) med en planerad cross-over från kontrollgruppen till behandlingsgruppen (men inte vice versa) efter tre månader. Populationerna är detaljerat beskrivna utan statistiskt signifikanta skillnader. Studien är inte blindad.

Det var en betydande, oplanerad cross-over från kontrollgruppen till behandlingsgruppen, 25 procent av patienterna inom de två första veckor, och endast elva patienter genomförde tre månader i kontrollgruppen, följt av tre månader i behandlingsgruppen. Analysen är gjord enligt intention-to-treat-principen.

Primärt effektmått var tid till första PAF. Sekundära effektmått var intervall mellan successiva PAF-episoder och andel patienter som avböjde His-ablation. Det uttrycktes inte specifikt, men sannolikt var PAF-episoderna en kombination av symtomatiska episoder och episoder registrerade via pacemakern. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna med hänsyn till dessa effektmått. Man noterade en tendens till kortare tid till första PAF-attacken och större flimmerbörda i behandlingsgruppen.

Gillis 2000 [10]. Den undersökta populationen bestod av de 67 patienter från den tidigare studien [9] som behandlades med His-ablation. Patienterna randomiserades 1:1 till behand-

lingsgrupp med DDDR-70 eller kontrollgrupp VDD-60 med planerad cross-over efter sex månader. Studien är oblandad. Fem patienter (15 procent) från kontrollgruppen flyttades tidigare än planerat (prematurligt) till behandlingsgruppen. Resultaten är analyserade enligt intention-to-treat-principen.

Populationerna är detaljerat beskrivna utan statistiskt signifikanta skillnader. Primärt effektmått var tid till första PAF. Sekundära effektmått var intervall mellan successiva PAF-episoder, flimmerbörda (antal timmar/dag med förmaksflimmer) och andel patienter som utvecklade permanent förmaks-

II Några begrepp

- Dual-site pacing: Samtidig pacing från två lokaliseringar i höger förmak.
- Support-pace: Pacing med låg basfrekvens, 30–50/minut.
- Bachmanns bunt-stimulering: Pacing via elektrod placerad superior och posterior på skiljeväggen mellan förmaken.
- Profylaktisk pacing-algoritm (PPA): Diverse pacing-algoritmer, 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-pacade hjärtfrekvens till följd. (Mode-switch kan naturligtvis inte förhindra en hög kammarfrekvens om denna beror på patientens egen överledning förmåga.)
- His-ablation: Destruktion av den elektriska överledningen mellan förmak och kammare i syfte att hindra förmaksflimmerimpulserna att fortledas till kamrarna. Åstadkoms vid ett enkelt ingrepp med en elektrokater. Efter ingreppet är patienten pacemakerberoende.

flimmer. Det fanns inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna med hänsyn till dessa effektmått.

Manolis 2002 [1] jämför AAIR med AAT med och utan antiarytmika hos 29 patienter. Inklusionskriterierna var PAF, planerad His-ablation och förlängd P-vågsduration. Förmakselektroden placerades septalt. Patienterna randomiserades två veckor efter implantationen till AAIR med basfrekvens 75/minut eller AAT med basfrekvens 75/minut. En patient exkluderades på grund av elektroddislokation.

Undersökningen är oblindad och resultaten har inte analyserats enligt intention-to-treat. Beskrivningen av populationen är bristfällig, speciellt med hänsyn till förmaksflimmerkaraktäristika. Några tydliga effektmått är inte angivna. Det var ingen skillnad mellan de randomiserade grupperna beträffande arytmifritt intervall.

Ett intressant fynd var att AAIR-pacing med antiarytmika var bättre än endast antiarytmikabehandling före pacemakerimplantation.

Wiberg 2003 [12]. Hos 35 patienter jämförde man AAI-pacing vid olika basfrekvenser med ingen pacing. Patienterna randomiserades fyra veckor efter pacemakerimplantation till AAI-pacing med basfrekvenserna 70, 80 eller 90 impulser/minut eller inaktiv pacemaker. Planerad cross-over skedde efter 4–12 veckor, beroende på antalet PAF i inkörningsperioden.

Populationen är väl beskriven. Effektmåttet var antal symptomatiska PAF/vecka, verifierade med patientaktiverat EKG. Analysen är inte gjord efter intention-to-treat. Antalet PAF-episoder halverades under perioderna med pacing jämfört med perioderna utan pacing.

Kale 2003 [13]. Författarna jämför effekten av en flimmerförebyggande pacingalgoritm vid DDDR-pacing med en septalt placerad förmakselektrod hos 17 patienter. En månad efter pacemakerimplantation randomiserades patienterna till behandling med eller utan en flimmerförebyggande algoritm, med planerad cross-over efter tre månader.

Populationen är mycket bristfälligt beskriven, och effektmått har inte angivits. Ingen effekt av den flimmerförebyggande algoritmen kunde påvisas. Septal pacing gav förbättring jämfört med perioden före implantationen.

Kommentar

Gillis 1999 och 2000 [9, 10] visar att sedvanlig förmakspacing inte har något värde för den starkt selekterade del av flimmerpopulationen som står inför en His-ablation. Det har ingen 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 liten del av den svenska flimmerpopulationen. I den aktiva gruppen resulterade studieprogrammeringen i en hög andel pacing i kammaren (i medeltal 64 procent), vilket kan ha haft negativ effekt. Man kan fråga sig om de 30 patienter som inte genomgick His-ablation blev bättre efter pacemakerimplantation. Det vore i så fall av värde att veta hur denna patientgrupp skilde sig från resten.

Manolis 2002 [11] är en liten studie som kan vara hypotesbildande för nya och bättre studier. Sannolikt är den undersökta populationen representativ bara för en mindre del av den svenska flimmerpopulationen.

Wiberg 2003 [12] är en liten studie med positiv effekt av pacing på en representativ population; uppföljningen är dock kort. *Kale 2003* [13] är en liten studie med brister i popula-

tionsbeskrivningen, som bara kan vara hypotesbildande för bättre upplagda studier.

Sjuk sinusknuta och PAF: overdrive pacing från förmak

Bellocci 1999 [14]. I studien jämförs DDDR-pacing med DDD hos 73 patienter. Antiarytmikabehandling (hos 44 procent) ändrades inte i studien. Patienterna randomiserades till DDDR eller DDD med en basfrekvens på 70–80/minut. Planerad cross-over skedde efter tre månader.

Populationen är tämligen välbeskriven (andel hypertoni-ker saknas). Den ter sig tämligen likvärdig med en svensk taky-bradypopulation: medelåldern är 70 år, och 51 procent har en strukturell hjärtsjukdom. Antalet flimmerattacker var ca 17/månad. Resultaten är inte analyserade enligt intention-to-treat och undersökningen är oblindad. Primärt effektmått har inte specifikt definierats. De undersökta variablerna utgjordes av andel patienter utan symtomgivande PAF, antal PAF/tre månader och livskvalitet. Ingen signifikant skillnad påvisades mellan grupperna.

Levi 2000 [15]. Man har studerat DDDR-pacing med två olika programmeringar av basfrekvensen, 60/minut respektive 10 slag högre än medelhjärtfrekvensen (i medel 75/minut). Studien omfattar 30 patienter. Patienterna randomiserades till en av de två programmeringarna med cross-over planerad efter tre månader. Antiarytmikabehandling (hos 27 procent) ändrades inte. Populationen är tämligen välbeskriven (medelålder 69 år, 40 procent hade strukturell hjärtsjukdom), och bortfallet är redovisat.

Man saknar dock beskrivningar av screeningförfarandet och flimmeranamnesen, och medicineringen är knapphändig beskriven. Resultaten är inte analyserade enligt intention-to-treat, och undersökningen är oblindad. Effektmåtten var livskvalitet samt andel patienter utan PAF, antal PAF och total tid i flimmer; sistnämnda data hämtade från pacemakers diagnostik. Ingen skillnad påvisades mellan grupperna. Inga subgrupper med bättre eller sämre effekt av behandlingen kunde identifieras.

Ricci 2001 [16]. I studien testas på 61 patienter en speciell pacingalgoritm (CAP), framtagen för att uppnå en hög andel förmakspacing i syfte att undertrycka PAF. Patienterna randomiserades till DDDR med eller utan CAP med cross-over efter en månad. Populationsbeskrivningen är acceptabel, även om det är svårt att identifiera vilka symptom som ledde till pacemakerbehandlingen (detta gäller överlag för dessa studier). Studien är oblindad. Screening och den pågående antiarytmikabehandlingen är inte beskrivna; behandlingen är dock oförändrad under studietiden. Det var inget bortfall under studietiden, som var ganska kort.

Studien är liten. Patienternas medelålder var 75 år, och 54 procent hade en strukturell hjärtsjukdom; i dessa parametrar liknar populationen en svensk flimmerpopulation. Det går dock inte att bedöma om populationen även i övrigt är representativ för svenska förhållanden, då det är svårt att identifiera vilka symptom som ledde till pacemakerbehandling och därmed inklusion. Primärt effektmått var inte definierat, men väsentliga effektmått var andel patienter utan symtomgivande PAF, antal PAF och tid med flimmer (baserat på mode-switch-data) samt symtompoäng. Ingen skillnad i dessa variabler påvisades mellan grupperna.

Carlson 2003 [17]. I undersökningen värderades en speciell pacingalgoritm, framtagen för att uppnå en hög andel förmakspacing med bibehållen dygnsvariation i syfte att undertrycka förmaksflimmer.

Detta är en relativt stor multicenterstudie med randomise-

Tabell I. Studieöversikt. SSS = sjuk sinusknuta, FF = förmaksflimmer, AVB = AV-block, PM = pacemaker, PPA = profylaktisk pacing-algoritm, PAF = paroxysmalt förmaksflimmer, QoL = livskvalitet.

| Studie | Inklusionskriterier förutom PAF | PM-indikation | Antal patienter | Ålder, år | Kön, M/K | Studie-design | Uppföljnings-tid, mån | PM-behandlings-grupp | PM-placebo-grupp | Effektåtgärd | Resultat |
|----------------|---|---------------|-----------------|-----------|----------|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Friedman [24] | SSS/AVB | Ja | 9 | 72 | 6/3 | Single center, cross-over | 3 + 3 + 3 | Dual-site 80/min eller RAAP 80/min | DDD 50/min | Tid till recidiv | NS |
| Gillis [9] | Ev His-ablation | Nej | 97 | 62 | 50/47 | Multi-center, semi-cross-over | 3 | DDIR 70/min | DDI 30/min | Tid till recidiv, intervall mellan episoder, antal episoder | NS |
| Gillis [10] | Efter His-ablation | Ja | 67 | 62 | 33/34 | Multi-center, cross-over | 6 + 6 | DDDR | VDD | Tid till recidiv, andel med kroniskt FF | NS |
| Bellocci [14] | SSS | ? | 73 | 70 | 35/38 | Multi-center, cross-over | 3 + 3 | DDDR 70–80/min | DDD 70–80/min | Frihet från symtomgivande PAF, antal episoder | NS |
| Levy [15] | SSS | Ja | 30 | 69 | 15/15 | Single center, cross-over | 3 + 3 | DDDR 60/min | DDDR +10/min | Antal episoder, QoL | NS |
| Ricci [16] | SSS | ? | 61 | 75 | 23/38 | Multi-center, cross-over | 1 + 1 | DDDR + PPA | DDDR | Frihet från symtomgivande PAF | NS |
| Padeletti [19] | SSS | ? | 46 | 74 | 18/28 | Multi-center, cross-over | 3 + 3 | Septal elektrod (DDDR) | RAAP (DDDR) | Frihet från symtomgivande PAF, antal episoder/mån | NS 0,2 vs 2,0 P<0,05 |
| Padeletti [20] | SSS/AVB | Ja | 298 | 70 | 182/116 | Multi-center, cross-over för PPA | 3 + 3 | Septal elektrod, PPA på | RAAP PPA av | Antal PAF/mån, utan symtom, med symtom | NS 1,0 vs 2,3 P<0,01 |
| Bailin [22] | SSS/AVB | Ja | 120 | 70 | 55/60 | Multi-center, randomiserad | 12 | Bachmanns buntelektrod 80/min (DDD) | RAAP 80/min (DDD) | Kroniskt FF inom 12 mån | Absolut riskreduktion: 28 % |
| Manolis [11] | Ev His-ablation + lång interatrial konduktionstid | Nej | 29 | 60 | 13/16 | Single center, cross-over | 3 + 3 | AAIR | AAT | Intervall mellan symtomgivande episoder | NS |
| Saksena [23] | SSS | Ja | 118 | 66 | 73/45 | Multi-center, cross-over | 6 + 6 + 6 | Dual-site, RAAP | DDI 50/min eller VDI 40–80/min | Tid till cross-over, tid till symtomgivande PAF, QoL | Dual-site vs DDI: 5,8 vs 3,3 mån, P<0,001; 1,7 vs 0,4 mån, P<0,05 NS |
| Kale [13] | Ev His-ablation | Nej | 17 | 57 | 13/4 | Single center, cross-over | 3 + 3 | DDDR 70/min + PPA | DDDR 70/min | Antal PAF från PM-minne + symtompoäng | NS |
| Carlson [17] | SSS | Ja | 288 | 71 | 163/156 | Multi-center, randomiserad | 6 | DDDR-PPA | DDDR | Antal symtomgivande PAF | Absolut riskreduktion: 0,63 % |
| Wiberg [12] | Ev His-ablation | Nej | 42 | 59 | 27/8 | Multi-center, cross-over | 1 + 1 – 3 + 3 | AAI | OA0 | Antal symtomgivande PAF/vecka | 2,04 vs 0,75, P=0,002 |
| Blanc [18] | SSS/AVB | Ja | 55 | 69 | 41/14 | Multi-center, cross-over | 6 + 6 | DDD + PPA | DDD | Antal mode-switch + symtomgivande PAF | NS |
| Hermida [21] | SSS | Ja | 124 | 75 | 57/67 | Single center, randomiserad | 16 | Septal elektrod, AAI eller DDD | RAAP, AAI eller DDD | Frihet från PAF, frihet från PAF hos patienter med ≥1 PAF 3 mån före implantation | 65 vs 64 %, NS 70 vs 40 % P=0,018 |

ring av patienterna till DDDR med eller utan pacingalgoritmen och cross-over efter sex månader. Man inkluderade 288 patienter.

Populationen är bristfälligt beskriven, och man saknar bl a uppgifter om förekomst av strukturell hjärtsjukdom och hypertoni. Detta gör det svårt att värdera om studien är representativ för en svensk population med sjuk sinusknuta. Bortfallet (10 procent) är väl redovisat.

Analysen har inte utförts enligt intention-to-treat. Primärt effektåtgärd var den symtomgivande flimmerbördan (definierad som antal dagar med förmaksflimmer/antal dagar av uppföljning) och komplikationer.

Allvarlig komplikation uppträdde hos 6 procent (av vilka 13 patienter hade elektroddislokation). Man fann en signifi-

kant minskning i den symtomgivande flimmerbördan med en absolut riskreduktion på 0,63 procent och ett number-needed-to-treat (NNT) på 159.

Blanc 2004 [18]. Studien värderade hos 55 patienter en pacingalgoritm (ATA), framtagen för att undertrycka PAF. Patienterna randomiserades till DDD med eller utan ATA med cross-over efter sex månader. Nästan alla behandlades med antiarytmika; beskrivning saknas om huruvida behandlingen ändrades under studietiden. Bortfallet var stort (42 procent) och är väl redovisat. Patienternas medelålder var 69 år, och 50 procent hade en strukturell hjärtsjukdom.

Materialet är litet. Det stora bortfallet gör det svårt att av-göra om populationen är representativ för svenska förhållan-

den. Studien är oblindad och inte analyserad enligt intention-to-treat.

Effektmått var antal PAF-episoder och tid med flimmer enligt pacemakerns minnesfunktion (antal och duration av mode-switch) samt symtompoäng. Ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna kunde påvisas.

Kommentar

Bellocci 1999 [14] påvisar ingen vinst med DDDR jämfört med DDD vid behandling av taky-bradysyndrom i en äldre population. Levy 2000 [15] finner ingen förbättring av benägenheten för förmaksflimmer i en population med sjuk sinusknuta av en höjning av basfrekvensen från 60/minut till 75/minut. Studien är liten, och den sparsamma beskrivningen av flimmerhistoriken och pacemakerindikationen gör det svårt att avgöra om populationen är representativ för svenska förhållanden. Studien av Ricci 2001 [16] ger inget stöd för att överdrive pacing minskar tendensen till förmaksflimmer i en taky-bradypopulation.

Studien av Carlson 2003 [17] är den största studien och den enda som visar signifikant men mycket blygsam effekt av en flimmerförebyggande pacingalgoritm. Blanc 2004 [18] visar inte någon flimmerförebyggande effekt av den studerade pacingalgoritmen i en äldre population av patienter, där ca 50 procent har PAF som enda pacemakerindikation och resten konventionell pacemakerindikation, huvudsakligen sjuk sinusknuta.

Sjuk sinusknuta och PAF: septal pacing från en position

Padeletti 2001 [19]. Man jämförde septal pacing (interatrial septal pacing, IASP) med pacing från konventionellt förmaksläge hos 46 patienter. Behandlingen med antiarytmika var oförändrad under studietiden. Patienterna randomiserades till IASP eller konventionell pacing med cross-over efter tre månader.

Patientpopulationen och randomiseringsförfarandet är väl beskrivna. Det förekom inget bortfall under den sex månader långa uppföljningen. Undersökningen var oblindad. Primära effektmått var antal symtomgivande PAF, andel asymtomatiska patienter, flimmerbörda, tid till första PAF och antal supraventrikulära extraslag (SVES).

Det var signifikant färre symtomgivande PAF per månad i IASP-gruppen, $0,2 \pm 0,5$, mot $2,0 \pm 4,2$ i den konventionella pacinggruppen, $P < 0,05$. Även PAF-bördan mätt via pacemakerminnet minskades signifikant från ca 100 minuter/dag till ca 50 minuter/dag i IASP-perioden. Studien undersökte också CAP-algoritmen [16]. Antalet SVES mätt via pacemakerminnet var signifikant mindre när CAP var inkopplad än när CAP var avstängd. Ingen skillnad sågs i övriga variabler. Studien är liten.

Patienternas medelålder var 74 år, och 64 procent hade en strukturell hjärtsjukdom, vilket liknar svenska förhållanden. Det är utifrån beskrivningen svårt att identifiera vilka symptom som ledde till pacemakerbehandling, vilket gör det svårt att bedöma om populationen är representativ för svenska förhållanden.

Padeletti 2003 [20] jämförde IASP med konventionell pacing (RAAP) samt preventiva pacingalgoritmer framtagna för att minska tendensen till förmaksflimmer i en multicenterstudie av 277 patienter.

I huvudsak inkluderades patienter med indikationen sjuk sinusknuta, som dessutom hade haft minst två attacker av PAF de senaste tre månaderna. Patienterna randomiserades till IASP och RAAP med cross-over efter tre månader mellan aktiv och avstängd preventiv pacing. Randomiseringsförfarandet är väl beskrivet, likaså patientpopulationerna, bortfal-

let och komplikationerna. Studien är oblindad. Analysen är utförd enligt intention-to-treat.

Primära effektmått var antalet PAF, klassificerat av pacemakerns diagnostiska algoritm. Sekundära effektmått var flimmerbörda, symtomgivande episoder och antal SVES. IASP med aktiv preventiv pacing gav färre PAF/månad än RAAP, $1,0 \pm 2,6$ mot $2,3 \pm 4,9$, $P < 0,01$. Antalet SVES var mindre vid aktiv pacingalgoritm än vid avstängd preventiv pacing; ingen skillnad sågs i antalet PAF-episoder, flimmerbörda och symtomförekomst.

Studien är relativt stor. Patienternas medelålder var 69 år. De hade konventionell pacemakerindikation, som dock inte är beskriven så att det kan avgöras om populationen är representativ för den svenska flimmerpopulationen.

Hermida 2004 [21] jämför IASP med konventionell pacing (RAAP) hos 124 patienter med sjuk sinusknuta. Patienterna randomiserades till IASP eller RAAP. Patientpopulationen och studiedesignen är väl beskrivna. Studien var oblindad och inte analyserad enligt intention-to-treat; 7 procent av patienterna föll bort på grund av tekniska problem under implantationen och exkluderades från analysen. Primärt effektmått var antalet PAF. Uppföljningen var i medel 16 månader. Antalet PAF skilde sig inte mellan behandlingsgrupperna.

I en subgruppsanalys av patienter med minst ett PAF under tremånadersperioden före pacemakerimplantationen var däremot 70 procent av IASP-patienterna PAF-fria mot 40 procent av RAAP-patienterna, $P = 0,02$. Studien är relativt stor. Patienternas medelålder var 75 år. Författarna har inte redogjort för pacemakerindikationen. Övriga sjukdomar, liksom flimmerhistoriken, är knapphändigt beskrivna. Det är därför svårt att avgöra om populationen är representativ för svenska förhållande.

Bailin 2001 [22]. Man jämförde septal förmakspacing (BBP, Bachmann's bundle pace) med en konventionell pacingposition i höger förmak. Detta är en oblindad multicenterstudie på 120 patienter med konventionell indikation för pacemakerbehandling samt PAF. Medelåldern var 70 år; för övrigt är patientpopulationerna och studiedesignen något bristfälligt beskrivna. Bortfallet under uppföljningen var 10 procent (13 patienter). Dessa patienter exkluderades från analysen, och studien är inte utförd enligt intention-to-treat.

Antiarytmisk medicinering sattes ut före randomisering; för 12 procent sattes antiarytmisk behandling in under studieperioden. Primärt effektmått var inte definierat. Andelen patienter med kroniskt förmaksflimmer efter ett år var signifikant större i gruppen med pacing från konventionell förmaksposition, 53 mot 25 procent, $P = 0,01$. Antal mode-switch-episoder (surrogatvariabel för antal PAF) skilde sig inte signifikant (ca 90/dygn i båda grupper). Pacemakerrelaterade komplikationer sågs hos fem patienter (4 procent).

Studien är relativt stor, och uppföljningen är ett år. Det är dock svårt att avgöra om populationen är representativ för svenska förhållande.

Kommentar

Padeletti 2001 och *2003* [19, 20] påvisade att septal pacing i denna grupp har en signifikant (kvantitativt måttlig) positiv effekt. Om detta kan bekräftas i andra studier med längre uppföljning torde metoden kunna få användning i Sverige som alternativ till konventionell pacing hos patienter med konventionell pacemakerindikation och PAF.

Hermida 2004 [21] påvisade ingen minskning av PAF med septal pacing hos en oselektad population med sjuk sinusknuta. Viss effekt av septal pacing sågs däremot i subgruppen med PAF. Enligt *Bailin 2001* [22] minskar septal

förmakspacing från Bachmanns bunt under ett år risken för kroniskt förmaksflimmer med 25 procent jämfört med pacing från konventionell förmaksposition. Pacingindikationen är okänd, men populationen är sannolikt mycket flimmerbenägen och utan antiarytmiska mediciner vid studiestart. Fyndet är intressant och borde belysas med en bättre designad studie.

Dual-site pacing

Saksena 2002 [23] jämför simultan pacing från två lokalisationer i höger förmak, s k dual-site pace (DSP) med RAAP och support pace (DDI-50 eller VDI-40-80) hos patienter med bibehållen antiarytmisk behandling, n=118. Det är en multicenterstudie på 118 patienter, med cross-over planerad efter sex månader eller efter två PAF-episoder eller hemodynamiskt intolerabel pacemakerinställning.

I huvudsak inkluderades patienter med sjuk sinusknuta som pacemakerindikation, som dessutom hade haft minst två PAF-episoder de senaste tre månaderna. Patienternas medelålder var 66 år. De hade konventionell pacemakerindikation, som dock inte är beskriven så att det kan avgöras om populationen är representativ för den svenska flimmerpopulationen. Pågående behandling med antiarytmika ändrades inte i samband med inklusionen. Randomiseringsförfarandet är väl beskrivet, liksom patientpopulationerna, bortfallet och komplikationerna.

Analysen försvåras av de många (enligt studieplanen korrekta) cross-over men är utförd enligt intention-to-treat. Primära effektmått var tid till cross-over, tid till symtomgivande PAF och livskvalitetsdata (QoL). Vid fyra månader sågs signifikant färre cross-over i grupperna med DSP och konventionell höger förmaks-pacing än i gruppen med support pace (20 respektive 30 och 55 procent).

Tid till cross-over skilde sig enligt samma mönster (5,8 respektive 4,7 och 3,3 månader). En hake med detta är att support pace kanske upplevs som för långsam rytm av patienten (och behandlande läkare?) eller medför symtomgivande bortfall av AV-synkroni och därmed ger anledning till tidig cross-over. Ingen säker skillnad sågs i livskvalitetsdata.

Friedman 1998 [24]. Denna studie jämförde dual-site pacing med konventionell förmakspacing hos nio patienter. Ingen skillnad sågs.

Kommentar

Studien av Friedman 1998 [24] påvisade ingen skillnad; studien är mycket liten och skulle därför inte kunna belägga annat än mycket stora vinster. Studien av Saksena 2002 [23] är relativt stor och välbeskriven. Den påvisade positiv effekt med hänsyn till tid till cross-over, framför allt i gruppen som behandlades med antiarytmika och som hade en PAF/vecka. Det kan dock inte uteslutas att denna effekt är en artefakt. Livskvalitetsdata skilde sig inte mellan grupperna.

II Konklusion

Fyra material (beskrivna i fem studier) består av patienter med PAF utan konventionell pacemakerindikation. Endast i en studie [12] sågs en positiv effekt. Validiteten av denna studie begränsas dock av att antalet patienter är litet och uppföljningstiden kort. Av fem studier som undersöker effekten av en lätt höjd basfrekvens och olika pacingalgoritmer är det endast den största studien [17] som visar en signifikant, om än blygsam, effekt.

Tre studier av effekten av septal pacing respektive Bachmanns bunt-pacing visar signifikant effekt. Om den kan bekräftas i ytterligare studier med längre uppföljning torde metoden kunna få användning som alternativ till konventionell elektrodplacering, åtminstone hos patienter med konventio-

nell pacemakerindikation och PAF. I en studie av dual-site-pacing sågs viss förlängning av tiden till nästa flimmerepisod, däremot ingen vinst i livskvalitet.

Ingen positiv effekt – flera faktorer bidrar

Det finns idag ingen evidens för positiv effekt av pacemakerbehandling vid PAF. Möjligen bidrar suboptimal studiedesign 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 känner till har negativ effekt. 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. Effektmåttet bör detektera en behandlingseffekt och ha klinisk relevans. I många studier används surrogateffektmått, 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 speciell pacingalgoritm. En sådan studie testar naturligtvis endast effekten av algoritmen och säger inget om en eventuell effekt av pacing i sig.

Intressant hypotes som bör testas vidare

Det finns visst stöd för att pacing från förmaksseptum eller samtidigt från två förmakslokalisationer kan ha effekt vid PAF. Nya och större studier, inkluderande både patienter med och patienter utan bradykardi, måste genomföras för att testa denna hypotes innan behandlingen kan ingå i klinisk rutin. Sådana studier bör utföras med 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 [25]. Effektmåtten bör inkludera patientens livskvalitet, antal recidiv/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 händelseräkna-re), vidare andel patienter som övergår till kroniskt förmaksflimmer, hälsoekonomi, kostnadseffektivitet och komplikationer.

*

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

Referenser

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306(17):1018-22.
2. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96(7):2455-61.
3. Wyse DG. Selection of endpoints in atrial fibrillation studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(1 Suppl):S47-52.
4. 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.
5. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciatori G, Cini R, Turitto G. Relation of

- prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990;65(11):729-35.
6. 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(5):359-65.
 7. 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(9086):1210-6.
 8. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet* 1994;344(8936):1523-8.
 9. 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(19):2553-2558.
 10. 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 periablation for paroxysmal atrial fibrillation (PA (3)) study investigators. *Circulation* 2000;102(7):736-41.
 11. 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(2):165-74.
 12. Wiberg S, Lönnerholm 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(9):1841-1848.
 13. Kale M, Bennett DH. Pacemaker prevention therapies for the control of drug-refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2003;5(2):123-31.
 14. Bellocchi 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, multi-centre study. *Europace* 1999;1(4):220-5.
 15. Levy T, Walker S, Rex S, Paul V. Does atrial overdrive pacing prevent paroxysmal atrial fibrillation in paced patients? *Int J Cardiol* 2000;75(1):91-7.
 16. Ricci R, Santini M, Puglisi A, Azzolini P, Capucci A, Pignalberi C, et al. Impact of consistent atrial pacing algorithm on premature atrial complexes number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: a randomized prospective cross over study. *J Interv Card Electrophysiol* 2001;5(1):33-44.
 17. 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(4):627-33.
 18. 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(5):371-9.
 19. 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(6):1047-55.
 20. 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(7):733-8.
 21. 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(2):312-7.
 22. 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(8):912-7.
 23. 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(6):1140-50; discussion 1151-2.
 24. 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(9):848-54.



=artikeln är referentgranskad

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