

23. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W et al. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation* 2000;101:1185-91.
24. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996;2:47-54.
25. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;88:906-9, A8.
26. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA et al. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74:826-9.
27. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH et al. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:335-41.
28. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
29. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG et al. An 8½-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996;224:267-73.
30. Haissaguerre M, Jais P, Shah D et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;12:1132-44.
31. Gerstenfeld EP, Guerra P, Sparks PB et al. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:900-8.
32. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
33. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619-28.
34. Pappone C, Santinelli V. Pulmonary vein isolation by circumferential radiofrequency lesions in atrial fibrillation. From substrate to clinical outcome. *Ann Ist Super Sanita* 2001;37:401-7.

Behandling af atrieflimren

Skal vi forsøge at genoprette sinusrytme?

Læge Jens Friberg & overlæge Niels Gadsbøll

H:S Bispebjerg Hospital, Kardiologisk Klinik Y

Atrieflimren (AF) er den hyppigst forekommende kardiale arytmie [1]. Personer med AF har øget dødelighed og væsentligt øget risiko for at få apopleksi [2, 3]. For praktiske formål kan AF beskrives som værende paroksysisk, persisterende eller permanent [1]. Personer med paroksysisk AF har selvlimiterende, relativt kortvarige (typisk <24 timer) anfald. Persisterende AF kræver derimod elektrisk eller medikamentel intervention, hvis sinusrytmen skal genoprettes. I de tilfælde, hvor det ikke har været muligt at genoprette sinusrytmen, eller hvor forsøg herpå ikke har været indiceret, taler man om permanent AF. Behandlingen af permanent AF indebærer typisk antikoagulation (AK)-behandling og behandling med digitalisglykosider, betablokkere eller kalciumantagonister til reduktion af en ofte påskyndet ventrikelfrekvens. I modsætning hertil er behandlingsmulighederne for patienter med paroksysisk og persisterende AF mere komplicerede. Her må klinikerne træffe et valg, mht. hvor aktivt han eller hun skal anvende antiarytmika med henblik på opnåelse af vedvarende sinusrytme. En normalisering af hjerterytmen synes umiddelbart at være en tillokkende behandlingsstrategi, og behandlingen af personer med AF har hidtil i høj grad været fokuseret på at genetablere og vedligeholde sinusrytmen. En formodet reduktion af symptomer, forbedret overlevelse og livskvalitet samt en lavere risiko for apopleksi og manglende behov for AK-behandling under sinusrytme har været de motiverende

faktorer for en aggressiv »rytmekontrolstrategi«. Grundlaget for denne intuitivt fornuftige holdning har imidlertid været spinkelt, og ikke før nu er der med publikationen af The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)- og Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE)-studierne gennemført randomiserede undersøgelser af effekten af en sådan rytmekontrolstrategi sammenlignet med en mere konservativ »frekvenskontrolstrategi«, hvor arytmi accepteres, og behandlingen primært sigter mod at kontrollere hjertefrekvensen [4, 5]. Hermed er grundlaget for valg af behandlingsstrategi for patienter med paroksysisk eller persisterende AF blevet fundamentalt forbedret.

AFFIRM

AFFIRM er den største randomiserede undersøgelse, hvor man har sammenlignet rytme- og frekvenskontrol. I alt deltog 4.060 patienter med paroksysisk eller persisterende AF. Det primære endepunkt var død. Deltagerne skulle være ældre end 65 år eller have mindst en risikofaktor for apopleksi (tidligere apopleksi, hypertension, diabetes, venstre ventrikeldysfunktion) for at kunne indgå i undersøgelsen (**Tabel 1**). I frekvenskontrolgruppen anvendtes betablokkere, kalciumantagonister og/eller digoxin til frekvensreduktion. I rytmekontrolgruppen kunne den behandlende læge vælge mellem en række antiarytmika. Amiodaron og sotalol var langt de hyppigst anvendte antiarytmika. Protokollen krævede uafbrudt AK-behandling i frekvenskontrolgruppen, men i rytmekontrolgruppen kunne denne seponeres, såfremt patienterne havde haft stabil sinusrytme i mindst en måned. Den gennem-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

snitlige opfølgningstid var tre et halvt år (maks. seks år). Efter fem års opfølgning havde 24,6% af patienterne i frekvenskontrolgruppen sinusrytme mod 62,6% i rytmekontrolgruppen. I frekvenskontrolgruppen var over 85% af patienterne i AK-behandling studiet igennem. I rytmekontrolgruppen faldt andelen af patienter i AK-behandling til omkring 70% ved afslutning af undersøgelsen. Der fandtes en klar tendens til en højere mortalitet i rytmekontrolarmen, mens der ikke var forskel i forekomsten af det kombinerede endepunkt af død, iskæmisk apopleksi, intrakranielle blødninger, anoksisk encefalopati, større ekstrakranielle blødninger og hjertestop (Tabel 2). Iskæmisk apopleksi optrådte med lige stor hyppighed i begge grupper. Af 157 apopleksier forekom 69 (44%) efter seponering af AK-behandling og 44 (28%) havde en *international normalized ratio* (INR) <2 på tidspunktet for apopleksiens debut. Der var flest hospitaliseringer i rytmekontrolgruppen, men ingen forskel i rapporteret livskvalitet.

Tabel 1. Inklusionskriterier.

Undersøgelse, patientantal	Inklusionskriterier
The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) n=4.060	Paroksyttisk eller persisterende atriefibrillen. Alder ≥65 år. Mindst en yderligere risikofaktor for apopleksi.
Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) n=522	Persisterende atriefibrillen. Mindst en (maks. to) tidligere elkonvertering(er).

Tabel 2. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM). Primære og sekundære effektmål^a.

	Frekvenskontrol		Rytmekontrol		p
	n=2.027 (%)		n=2.033 (%)		
Primære effektmål					
Død	310	(25,9)	356	(26,7)	0,08
Sekundære effektmål					
Død, invaliderende apopleksi, anoksisk encefalopati, større blødning eller hjertestop	416	(32,7)	445	(32,0)	nonsignifikant
Iskæmisk apopleksi ^b	77	(5,5)	80	(7,1)	nonsignifikant
Hospitalisering ^b	1.220	(73)	1.374	(80,1)	<0,001

a) Procentsatser fra Kaplan-Meier-analyse og p-værdier fra log-rank-test.

b) Ikkeprædefinerede effektmål.

Tabel 3. Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE). Primære effektmål og enkeltkomponenter heraf.

	Frekvenskontrol		Rytmekontrol		p
	n=256 (%)		n=266 (%)		
Primære effektmål					
Kardiovaskulær død, hjertesvigt, tromboemboli, blødning, pacemaker implantation eller alvorlige bivirkninger ved behandling	44	(17,2)	60	(22,6)	0,11
Komponenter af primære effektmål					
Kardiovaskulær død	18	(7,0)	18	(6,8)	nonsignifikant
Tromboemboli	14	(5,5)	21	(7,9)	nonsignifikant
Alvorlige bivirkninger ved behandling	2	(0,8)	12	(4,5)	<0,10

ring af AK-behandling og 44 (28%) havde en *international normalized ratio* (INR) <2 på tidspunktet for apopleksiens debut. Der var flest hospitaliseringer i rytmekontrolgruppen, men ingen forskel i rapporteret livskvalitet.

RACE

RACE-undersøgelsen adskilte sig fra AFFIRM ved udelukkende at inkludere patienter med persisterende AF (Tabel 1). Deltagerne skulle have fået mindst en og maksimalt to elkonverteringer inden for de seneste to år for randomisering. Til frekvenskontrol anvendtes digoxin, betablokkere eller calciumantagonister. For patienter i rytmekontrolgruppen udførtes elkonvertering. Hvis sinusrytmen blev genetableret, blev der påbegyndt recidivprofylaktisk behandling med sotalol. Ved recidiv af AF inden for seks måneder blev der foretaget fornyet elkonvertering, og sotalol blev erstattet af flekainid eller propafenon. I tilfælde af fornyet recidiv gentoges elkonvertering efter opstart af amiodaronbehandling. I frekvenskontrolgruppen fortsatte AK-behandling studiet igennem, mens denne kunne seponeres fire uger efter etablering af stabil sinusrytme i rytmekontrolgruppen. Langt størstedelen af patienterne i begge grupper var i AK-behandling igennem hele opfølgningstiden. Det primære endepunkt var en kombination af kardiovaskulær død, hjertesvigt, tromboemboliske komplikationer, større blødning, behov for pacemaker og alvorlige bivirkninger til antiarytmisk behandling. Den gennemsnitlige opfølgningstid var 2,3 år. I frekvenskontrolgruppen havde 10% sinusrytme efter endt opfølgning sammenlignet med 39% i rytmekontrolgruppen. Halvdelen af patienterne med sinusrytme i frekvenskontrolgruppen (13/26) havde fået foretaget elkonvertering pga. intolerable symptomer. Der var en klar tendens til en lavere forekomst af det primære endepunkt i frekvenskontrolgruppen end i rytmekontrolgruppen (Tabel 3). Der var ikke forskel i raten af kardiovaskulær død eller i hyppigheden af tromboemboliske komplikationer, om end der var en tendens til flere tromboembolier i rytmekontrolgruppen. Næsten en tredjedel af de tromboemboliske komplikationer i rytmekontrolgruppen (seks ud af 21) optrådte efter seponering af AK-behandling, og fem af disse optrådte under sinusrytme.

Kliniske konsekvenser

I AFFIRM- og RACE-undersøgelserne er det vist, at behandlingen af patienter med paroksyttisk og persisterende AF ikke bør ske ud fra en forestilling om, at forsøg på genetablering af sinusrytmen leder til en forbedring af prognosen. Tværtimod tenderede rytmekontrolstrategien i begge undersøgelser mod at øge patienternes mortalitet og risiko for komplikationer. Dette overraskende fund bør ikke tolkes som et udtryk for, at sinusrytmen ikke er at foretrække frem for AF, men med de tilgængelige behandlingsmuligheder er det med resultaterne fra AFFIRM og RACE understreget, at en behandlingsstrategi, der søger at genoprette og vedligeholde sinus-

rytme, ved brug af elkonvertering og/eller antiarytmisk behandling, på ingen måde er til større gavn for patienterne end en traditionel frekvensregulerende strategi. Samtlige antiarytmika, der anvendes til at forebygge recidiv af AF, har proarytmiske og (med undtagelse af amiodaron) negativt inotrope effekter. Den potentielle fordel ved at opretholde sinusrytme skal derfor opvejes mod risikoen ved behandling med disse midler. At det langtfra er alle patienter, der trods aggressiv antiarytmisk behandling opnår stabil sinusrytme, fremgår ligeledes af AFFIRM og RACE, hvor andelen af patienter med sinusrytme i rytmekontrolgrupperne ved undersøgelsernes afslutning var henholdsvis 63% og 39%. Lignende resultater er fundet i andre undersøgelser [6, 7]. I daglig praksis eksponeres således en stor del af patienter med AF for potentielt toksiske antiarytmika uden at opnå den ønskede sinusrytme. Resultaterne fra AFFIRM og RACE taler derfor for, at rytmekontrol primært reserveres til de patienter med AF, der har udtalte symptomer trods god frekvenskontrol. Alternativt kan disse patienter henvises til elektrofysiologisk eller kirurgisk intervention.

En vigtig observation i såvel AFFIRM som RACE var, at et stort antal apopleksier forekom hos patienter, der havde fået seponeret AK-behandling efter opnåelse af stabil sinusrytme. Ifølge internationale retningslinjer anbefales AK-behandling 3-4 uger efter konvertering til sinusrytme [1].

Resultaterne fra AFFIRM og RACE betyder, at AK-behandling hos patienter med risikofaktorer for apopleksi ud over AF ikke bør seponeres trods tilsyneladende stabil sinusrytme. Hvor lang tid AK-behandlingen bør fortsættes efter genoprettelse af sinusrytmen er uafklaret. Alene den høje recidivrate taler for, at AK-behandlingen bør fortsættes i så lang tid som muligt, hvilket vil sige livslangt, eller til der foreligger kontraindikationer mod fortsat behandling.

Afslutningsvis bør det understreges, at resultaterne af AFFIRM og RACE ikke kan udstrækkes til at gælde for alle patienter med paroxysmisk eller persisterende AF. Gennemsnitsalderen i begge undersøgelser var tæt på 70 år, og størstedelen af patienterne havde haft tidligere episoder med AF. Det er muligt, at yngre patienter og patienter med førstegangsatrieflimren kan have større gavn af en behandling, der sigter på at etablere sinusrytme. Tilsvarende gælder for patienter med hjertesvigt, hvor genetablering af atriernes mekaniske funktion formodentlig har særlig betydning [8]. Endelig må det stå klart, at resultaterne af AFFIRM og RACE er baseret på de farmaka, der p.t. er til rådighed for at opretholde sinusrytme. Med udviklingen af mere effektive og mindre toksiske antiarytmika må den gavnlige effekt af en rytmekontrolstrategi derfor revurderes.

Litteratur

1. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW et al. Task force report. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:1852-923.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
3. Benjamin EJ, Wolf PA, d'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
4. The 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;347:1825-33.
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.
6. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG et al. Chronic atrial fibrillation: success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156:2585-92.
7. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-20.
8. The AF-CHF investigators. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) Trial. *Am Heart J* 2002;144:597-607.