

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V03200150

Arytmiinduceret hjertesvigt

Tine Glavind Bülow Pedersen¹, Lars Frost^{1, 2}, Kasper Pryds^{1, 3}, Steen Hvitfeldt Poulsen^{2, 3}, Jens Cosedis Nielsen^{2, 3} & Jens Sundbøll^{1, 3}

1) Diagnostisk Center, Universitetsklinisk for Innovative Patientforløb, Regionshospitalet Silkeborg, Hospitalsenhed Midt, 2) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 3) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V03200150

HOVEDBUDSKABER

- Arytmi kan udløse reversibelt hjertesvigt.
- Efter initial farmakologisk antiarytmisk behandling er der vist gode behandlingsresultater ved ablation. Individuel vurdering af patientens egnethed for ablation er afgørende.
- Tidlig opsporing og behandling er vigtig for at undgå komplikationer.

I 1962 påviste man for første gang i dyreforsøg, at vedvarende høj pulsfrekvens fremkaldt ved hurtig elektrisk stimulation kan forårsage myokardiedysfunktion og klinisk hjertesvigt. Efterfølgende studier af patienter med takykardi og venstre ventrikel-dysfunktion viste, at man ved regulering af hjertefrekvens og -rytme kan genetablere hjertets pumpefunktion [1].

Vedvarende og ubehandlet arytmi kan forårsage en kardiomyopatilignende tilstand med ledsagende klinisk hjertesvigt. Arytmi kan være den eneste årsag til hjertesvigt eller kan forværre eksisterende hjertesvigt. Arytmiinduceret hjertesvigt er en alvorlig tilstand, som er forbundet med øget risiko for tromboemboli, ventrikulær takyarytmi og pludselig død [2, 3].

Formålet med denne artikel er at henlede opmærksomheden på arytmiinduceret hjertesvigt, idet man ved rettidig behandling kan revertere tilstanden og forhindre livstruende komplikationer.

EPIDEMIOLOGI

Forekomsten af arytmiinduceret hjertesvigt kendes ikke præcist, dels fordi der ikke er en entydig klar definition af tilstanden, dels fordi studier har omfattet små selekterede kohorter. Hjertesvigt disponerer til atrieflimren, men samtidig er atrieflimren den hyppigste årsag til arytmiinduceret hjertesvigt blandt voksne. Atrieflimren ses hos 10-40% af patienter med hjertesvigt afhængigt af underliggende ætiologi [4]. Et studie med patienter, der havde atrieflimren og hjertesvigt med en gennemsnitlig venstre ventrikels udrykningsfraktion (LVEF) på 32% viste, at godt halvdelen af patienterne opnåede en normal LVEF > 50% efter behandling med radiofrekvensablation (RFA) [5]. Denne halvdel af patienterne havde formentlig en grad af arytmiinduceret hjertesvigt.

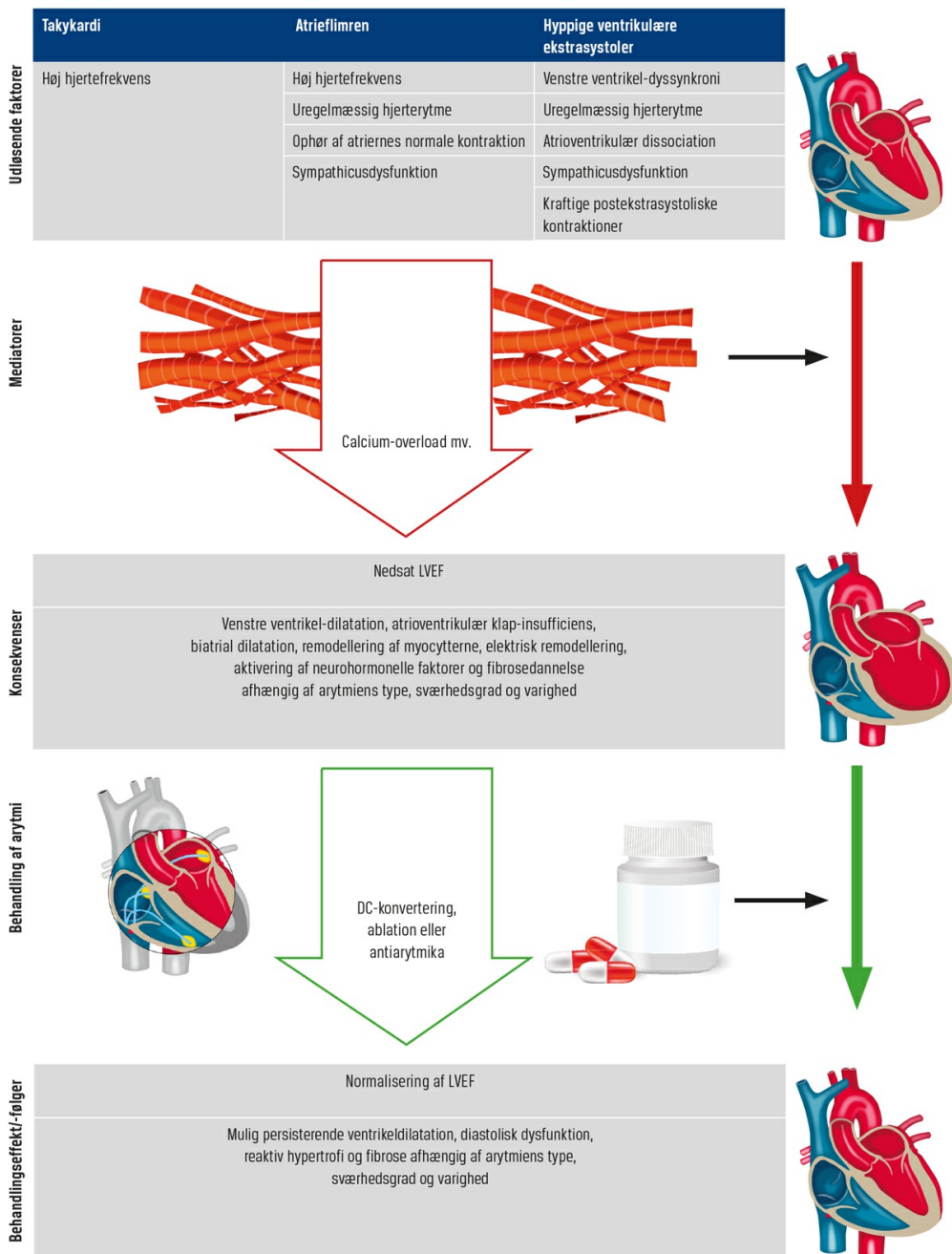
En anden årsag til arytmiinduceret hjertesvigt er fokal atrial takykardi, hvor arytmiinduceret hjertesvigt er rapporteret at forekomme hos 10% af patienterne, og fokal atrial takykardi er en særlig hyppig årsag hos børn [6]. I en patientgruppe med hyppig og udtalt ventrikulær ekstrasystoli (VES) var prævalensen af VES-induceret

hjertesvigt 7% [7].

ÅRSAGER OG PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER

Typiske årsager til arytminduceret hjertesvigt er vedvarende takykardi, hyppigst af supraventrikulær oprindelse, herunder særligt atrieflimren med påskyndet ventrikelaktion, samt høj byrde af VES. Årsager og patofysiologiske mekanismer ved arytminduceret hjertesvigt er illustreret i **Figur 1**.

FIGUR 1 / Patofysiologiske mekanismer ved arytminduceret hjertesvigt.



DC = direct current; LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion.

Takykardiinduceret hjertesvigt

Alle supraventrikulære arytmier med påskyndet ventrikelaktion kan medføre arythmiinduceret hjertesvigt (Tabel 1). En hyppig årsag til takykardiinduceret hjertesvigt er atrieflagren, men også ventrikulære takykardier kan udløse klinisk hjertesvigt. Sværhedsgraden af arythmiinduceret hjertesvigt er korreleret med takykardiens varighed og frekvens. Den patofysiologiske mekanisme bag takykardiinduceret hjertesvigt er ikke fuldt klarlagt. Dyreforsøg og undersøgelser af forandringer i hjerter hos mennesker har bidraget til at belyse nogle af mekanismerne. Ved længerevarende takykardi øges belastningen af myokardiet. Dette kan medføre kontraktile dysfunktion og herigennem aktivering af neurohormonelle faktorer, hvilket leder til remodelering af myocytterne med fibrosedannelse og dermed elektrisk remodelering. Studier viser, at ændret metabolisme, calcium-overload, oxidativ stress og iskæmi spiller en rolle i udviklingen [8-10]. Resultatet er nedsat LVEF, forhøjede fyldningstryk, nedsat minutvolumen og øget systemisk vaskulær modstand. Forandringerne kan medføre biatrial og ventrikulær dilatation samt udvikling af hæmodynamisk betydende sekundær mitral- og tricuspidalinsufficiens [11, 12].

TABEL 1 / Årsager til og behandling af arythmiinduceret hjertesvigt.

Årsag	Behandling
<i>Supraventrikulære arytmier</i>	
Atrieflimren	Rytmekontrol m. RFA, DC-konvertering eller antiarytmika
Atrieflagren	Rytmekontrol m. RFA ^a , DC-konvertering eller antiarytmika
Atrial takykardi	Rytmekontrol m. RFA ^a eller antiarytmika
AV-knude-re-entry-takykardi	Rytmekontrol m. RFA ^a eller antiarytmika
Permanent reciperende junktional takykardi	Rytmekontrol m. RFA ^a eller antiarytmika
<i>Ventrikulære arytmier</i>	
Ventrikulær takykardi	Rytmekontrol m. RFA, DC-konvertering eller antiarytmika
Ventrikulære ekstrasystoler	Rytmekontrol m. RFA ^a eller antiarytmika

AV = atrioventrikulær; DC = direct current; RFA = radiofrekvensablation.

a) Ofte 1.-valgsbehandling efter initial rytme- eller frekvenskontrol.

Atrieflimreninduceret hjertesvigt

Atrieflimren er den hyppigste årsag til erkendt arythmiinduceret hjertesvigt og ses hyppigst ved en hjertefrekvens > 110 slag pr. min [13]. De udløsende faktorer formodes at være såvel høj hjertefrekvens som uregelmæssig hjerterytme med calcium-overload, ophør af atriets normale kontraktion og sympathicusaktivering [12].

Ventrikulær ekstrasystoli-induceret hjertesvigt

Ved VES-induceret hjertesvigt er de udløsende faktorer venstre ventrikel-dyssynkroni, atrioventrikulær dissociation, uregelmæssig hjerterytme, sympathicusaktivering og kraftig postekstrasystolisk kontraktion. Ved VES-induceret hjertesvigt ses der typisk mindre grad af fibrose end ved takykardiinduceret hjertesvigt [12].

VES-induceret hjertesvigt er relateret til byrden af VES og kan forekomme allerede ved en VES-byrde på 10%. En VES-byrde > 24% er fundet at være uafhængigt associeret med VES-induceret hjertesvigt [14].

SYGDOMSFORLØB

De hyppigste symptomer ved arythmiinduceret hjertesvigt er dyspnø, palpitationer og nærsynkope/synkope [15]. En arythmi kan tidsmæssigt progrediere til hjertesvigt i løbet af få uger til år. I andre tilfælde udvikles der ikke hjertesvigt på trods af langvarig og høj arythmibyrde [12]. Patienter med underliggende hjertesygdom, genetisk disposition og lavsymptomatiske arythmier er i øget risiko for udvikling af arythmiinduceret hjertesvigt. Hos patienter med asymptomatisk arythmi vil den første manifestation af arythmien tit være et symptom på hjertesvigt, ofte i et avanceret stadie.

Det kan være en klinisk udfordring at afgøre, om arythmi er den primære årsag til hjertesvigt eller en konsekvens heraf. I tilfælde hvor strukturel hjertesygdom eller egentligt hjertesvigt optræder først, kan sekundær arythmi medføre yderligere myokardiedysfunktion. Hvis arythmien i disse tilfælde opfattes som sekundær og ikke behandles aktivt, øges risikoen for arythmiinduceret hjertesvigt.

DIAGNOSTIK

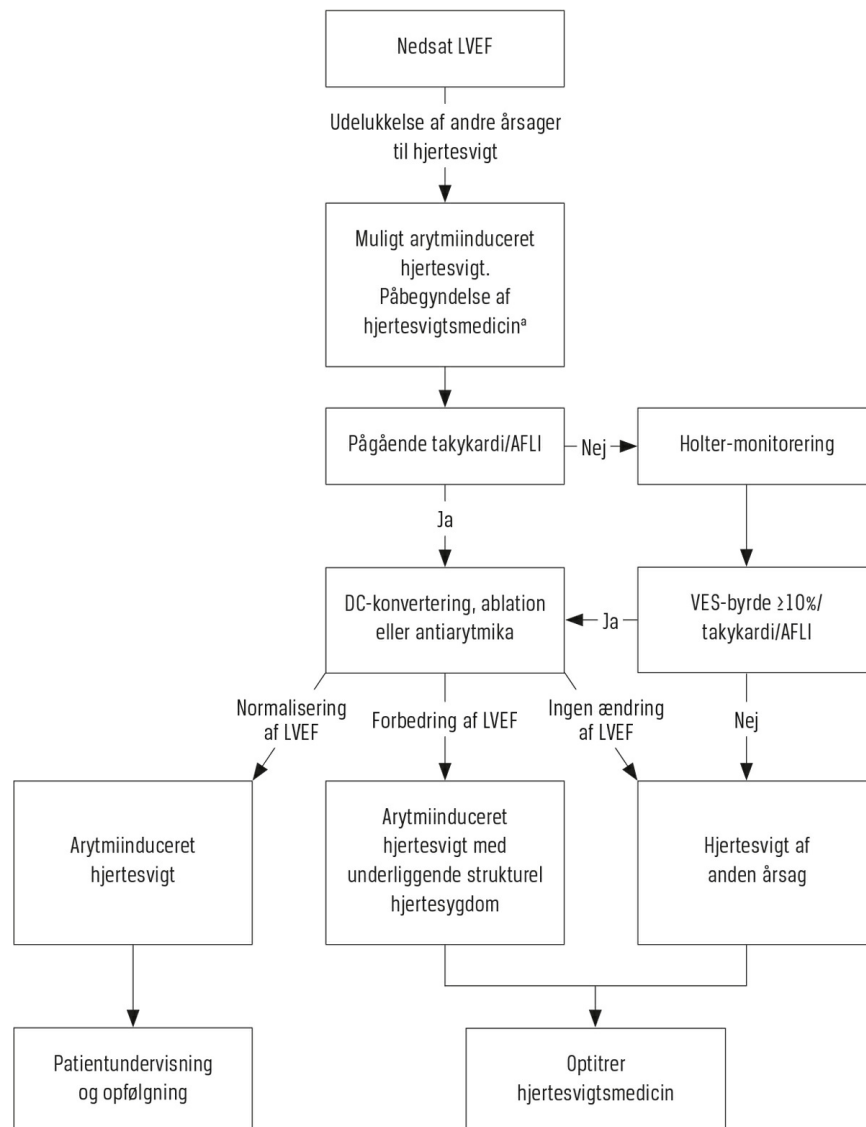
Ekkokardiografi har en central plads i den diagnostiske vurdering af hjertets struktur og funktion. Pågående arythmi med hurtig ventrikelfrekvens og fund af universelt nedsat LVEF uden svær ventrikulær dilatation og uden samtidig hypertrofi taler for arythmiinduceret hjertesvigt [15]. Ved MR-skanning ses typisk fravær af arvæv ved arythmiinduceret hjertesvigt.

Andre hyppige årsager til hjertesvigt som iskæmisk hjertesygdom, venstre ventrikel-hypertrofi og hypertension bør udelukkes som den primære årsag til hjertesvigt. Bekræftelse af diagnosen opnås endeligt ved observation af forbedret LVEF i forbindelse med behandling af arythmien og derved påvisning af reversibilitet af den kontraktile dysfunktion.

BEHANDLING

Behandlingen målrettes både hjertesvigt og arythmi. Håndteringen af arythmiinduceret hjertesvigt er opsummeret i **Figur 2**. Ved ren arythmiinduceret hjertesvigt påbegyndes der specifik behandling mod den udløsende arythmi (Tabel 1). Samtidig påbegyndes hjertesvigtsbehandling som anbefalet i internationale behandlingsvejledninger [16]. Diuretisk behandling iværksættes hos alle patienter med tegn på væskeretention og/eller ekkokardiografiske tegn på forhøjede fyldningstryk.

FIGUR 2 / Udredning og behandling af arytmiinduceret hjertesvigt.



AFLI = atrieflimren; DC = direct current; LVEF = venstre ventrikels uddrivningsfraktion; VES = ventrikulær ekstrasystoli.

a) Tidlig påbegyndelse af behandling med hjertesvigtmedicin kan modvirke den u hensigtsmæssige remodelering af myokardiet. Det er uafklaret, om patienter, som opnår normalisering af LVEF ved arytmi kontrol, har gavnlig effekt af fortsat behandling med hjertesvigtmedicin. Seponering af hjertesvigtmedicin bør bero på en individuel vurdering.

Arytmibehandlingen fokuseres på tilstrækkelig frekvenskontrol eller genoprettelse af sinusrytme (rytmekontrol). Frekvenskontrol kan oftest opnås farmakologisk. Rytmekontrol kan opnås ved RFA, antiarytmika eller direct current (DC)-konvertering. Behandling af den underliggende arytmi vil fuldstændigt eller delvist normalisere LVEF og mindske hjertesvigtssymptomer i løbet af 1-3 måneder [15].

Efter behandling anbefales regelmæssig kontrol af hjerterytmen mhp. tidlig diagnostik af recidiv. Strukturerede forløb, som omfatter patientundervisning med selvkontrol af hjerterefrekvens og advarselssymptomer ved hjertesvigt og arytmi samt mulighed for direkte kommunikation mellem patient og behandlerteam, er vigtige i forhold til tidlig diagnose og behandling af recidiv.

Takykardiinduceret hjertesvigt

RFA er førstevalgsbehandling af mange af de takykardier, der udløser hjertesvigt, herunder atrieflagren, fokal atrial takykardi, permanent reciprokerende junktional takykardi og idiopatisk ventrikulær takykardi, da RFA-behandling af disse takykardier har høj succesrate, få komplikationer og gode langtidsresultater [12].

Atrieflimreninduceret hjertesvigt

Ved atrieflimreninduceret hjertesvigt anbefales RFA til opretholdelse af sinusrytme [17]. Kliniske forsøg har vist positiv effekt af RFA ved at fastholde patienterne i sinusrytme med rapporterede succesrater på op imod 63% efter fem år og signifikant forbedret LVEF sammenlignet med farmakologisk rytme- og frekvenskontrol [17]. Langsigtet forbedring af LVEF synes at være associeret med bedre rytmekontrol [18]. Ved mistanke om atrieflimreninduceret hjertesvigt kan en stigning i LVEF efter etablering af sinusrytme ved farmakologisk behandling og/eller DC-konvertering indikere, at patienten vil have gavn af RFA. Yngre patienter, som har høj byrde af atrieflimren, mindre grad af ventrikulær fibrose og ingen underliggende strukturel hjertesygdom, har bedre effekt af RFA end af andre behandlingsmodaliteter [19]. Det er således vigtigt at vurdere patienterne individuelt i forbindelse med overvejelse om, hvorvidt der skal tilbydes RFA.

Hos patienter med høj alder (> 75-80 år) og betydelig (kardial) komorbiditet vil man ofte forsøge at genetablere normal hjertepumpefunktion gennem farmakologisk frekvens- eller rytmekontrol. Hvis dette viser sig ikke at være muligt, vil implantation af en biventrikulær pacemaker efterfulgt af His-ablation ofte være en effektiv behandling.

Patienter med atrieflimren (eller atrieflagren) og samtidigt hjertesvigt har en CHA₂DS₂-VAsc score ≥ 1 , hvorfor antikoagulationsbehandling altid bør overvejes for at reducere risikoen for tromboemboli.

Ventrikulær ekstrasystoli-induceret hjertesvigt

VES behandles kun hos patienter, som udvikler udtalte symptomer eller har VES-induceret hjertesvigt. RFA er bedre end antiarytmika til behandling af VES, specielt hos patienter med VES, som udgår fra et enkelt fokus. RFA har en succesrate på 70-90% i forhold til at eliminere/reducere VES-byrden og derved forbedre LVEF [20]. Der er ikke generel konsensus om, at asymptomatisk VES med en byrde på 10-20% og samtidigt hjertesvigt altid bør behandles med RFA. Forud for RFA anbefales derfor henvisning til elektrofysiologisk vurdering på et højt specialiseret center. Dette gælder også for den ikke sjældne patientgruppe, som har implanteret cardiac resynchronisation therapy device og udvikler VES og derfor ikke kan resynkroniseres optimalt. Hvis RFA ikke er mulig, bør VES-suppression forsøges vha. antiarytmika. Førstevalg er betablokkere, om nødvendigt i kombination med klasse 1C-antiarytmika. Hos patienter med strukturel hjertesygdom eller betydeligt nedsat venstre ventrikel-funktion vil førstevalget være amiodaron. Risikopatienter med betydelig VES-byrde med bevaret LVEF kan have behov for ekkokardiografisk kontrol af LVEF. Med seriel ekkokardiografi og jævnlig estimering af VES-byrde kan arytminduceret hjertesvigt potentielt diagnosticeres rettidigt, og dermed kan man undgå irreversible myokardieforandringer.

PROGNOSE

Prognosen er oftest god efter velbehandlet arytminduceret hjertesvigt, hvor myokardiet typisk regenererer fuldstændigt. På trods af velbehandlet arythmi med efterfølgende normalisering af LVEF kan der hos enkelte patienter være udviklet vedvarende skade med myokardiel fibrose og ledsagende nedsat ventrikelkomplians resulterende i diastolisk dysfunktion [21, 22]. Tilstedeværelsen af vedvarende myokardielle forandringer disponerer til recidiv og kan muligvis være medvirkende til en mere progressiv form for hjertesvigt med større dysfunktion af myokardiet end ved første kliniske præsentation [2]. Derudover har man i mindre studier

rapporteret om pludselig hjertedød hos patienter med arythmiinduceret hjertesvigt på trods af normalisering af LVEF [2]. Større prospektive studier findes ikke, men den foreliggende evidens tyder på, at tidlig behandling er vigtig for at sikre en god prognose.

KONKLUSION

Den kliniske præsentation af arythmiinduceret kardiomyopati varierer fra asymptomatisk til alle grader af symptomatisk hjertesvigt. Arytmien kan være den primære årsag eller medvirkende faktor til udvikling af hjertesvigt. Der bør opstå mistanke om diagnosen ved hjertesvigt og samtidig takyarythmi eller høj VES-byrde, især ved fravær af strukturel hjertesygdom. Diagnosen stilles endeligt retrospektivt ved observation af komplet eller delvis normalisering af LVEF efter arythmibehandling.

KORRESPONDANCE: Jens Sundbøll. E-mail: jens.sundboll@clin.au.dk

ANTAGET: 18. august 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. september 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Arrhythmia-induced heart failure

Tine Glavind Bülow Pedersen, Lars Frost, Kasper Pryds, Steen Hvitfeldt Poulsen, Jens Cosedis Nielsen & Jens Sundbøll

Ugeskr Læger 2020;182:V03200150

Tachycardia, atrial fibrillation and premature ventricular contractions can trigger a reversible cardiomyopathy, which can result in clinical heart failure. The diagnosis is retrospective and based on recovery of left ventricular ejection fraction following appropriate arrhythmia management. The arrhythmia can be fully or partly responsible for the reduced ejection fraction depending on coexisting structural heart disease. Early and aggressive treatment targeting the arrhythmia as described in this review, is important to prevent complications including persistent pathophysiological changes.

LITTERATUR

1. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-15.
2. Nerheim P, Birger-Botkin S, Piracha L et al. Heart failure and sudden death in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy and recurrent tachycardia. *Circulation* 2004;110:247-52.
3. Falk RH, Foster E, Coats MH. Ventricular thrombi and thromboembolism in dilated cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *Am Heart J* 1992;123:136-42.
4. Gopinathannair R, Sullivan R, Olshansky B. Tachycardia-mediated cardiomyopathy: recognition and management. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:257-64.
5. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT et al. Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1949-61.
6. Medi C, Kalman JM, Haqqani H et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1791-7.

7. Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:663-8.
8. Perreault CL, Shannon RP, Komamura K et al. Abnormalities in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1992;89:932-8.
9. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:710-21.
10. Spinale FG, Grine RC, Tempel GE et al. Alterations in the myocardial capillary vasculature accompany tachycardia-induced cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1992;87:65-79.
11. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 2017;103:1543-52.
12. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2328-44.
13. van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
14. Bozkurt B, Colvin M, Cook J et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e579-e646.
15. Kim DY, Kim SH, Ryu KH. Tachycardia induced cardiomyopathy. *Korean Circ J* 2019;49:808-17.
16. Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 18. mar 2019 (e-pub ahead of print).
17. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417-27.
18. Sairaku A, Nakano Y, Oda N et al. Incomplete cure of tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to rapid atrial fibrillation by heart rate control without sinus conversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1037-43.
19. Qin D, Mansour MC, Ruskin JN et al. Atrial fibrillation-mediated cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007809.
20. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1714-28.
21. Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J et al. Persistent left ventricular dilatation in tachycardia-induced cardiomyopathy patients after appropriate treatment and normalization of ejection fraction. *Heart Rhythm* 2008;5:1111-4.
22. Ling LH, Kalman JM, Ellims AH et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:697-704.