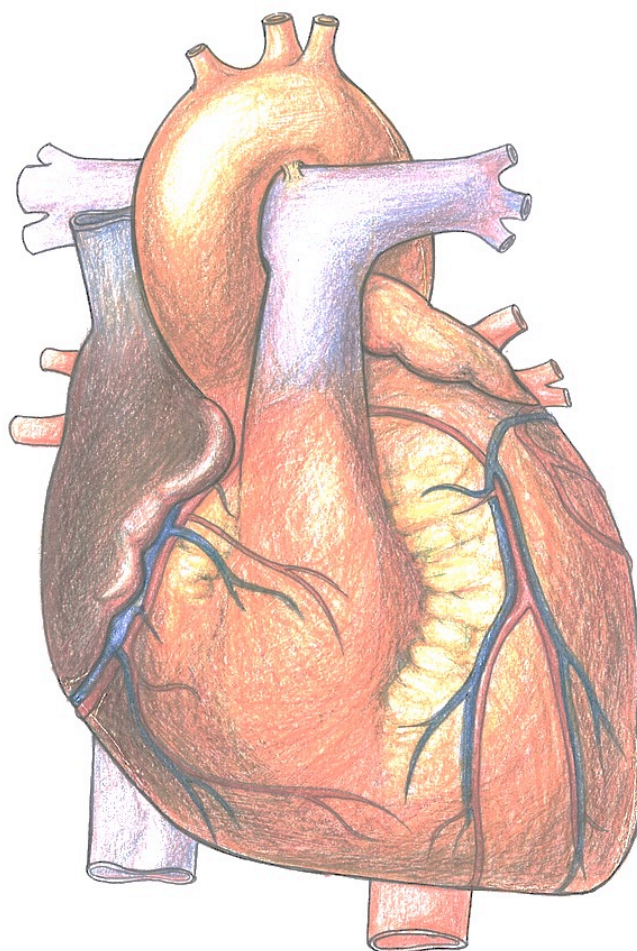


# Elektrokonvertering av atrieflimmer: Residivrisiko, komplikasjoner og antikoagulasjon

En intern kvalitetsundersøkelse v/NLSH Bodø



[1]

Iselin Solvang, stud. med., kull 2010

Veileder: Knut Tore Lappegård, overlege v/NLSH Bodø og professor IKM, UiT

Bodø, 20.05.2015

## Innholdsfortegnelse

<b>1. Resymé.....</b>	<b>S. 3</b>
1.1. Formål.....	S. 3
1.2. Metode og materiale.....	S. 3
1.3. Resultater.....	S. 3
<b>2. Innledning.....</b>	<b>S. 4</b>
2.1. Patofysiologi.....	S. 4
2.2. Epidemiologi.....	S. 5
2.3. Klassifisering.....	S. 5
2.4. Behandling.....	S. 5
2.4.1. <i>Medikamentell behandling</i> .....	S. 5
2.4.2. <i>Elektrokonvertering</i> .....	S. 5
2.4.3. <i>Antitrombotisk behandling</i> .....	S. 6
2.4.4. <i>Forbehandling før elektrokonvertering</i> .....	S. 8
2.4.5. <i>Blødningsrisiko</i> .....	S. 8
<b>3. Problemstilling.....</b>	<b>S. 9</b>
<b>4. Metode.....</b>	<b>S. 10</b>
4.1. Materiale.....	S. 10
4.2. Manglende data.....	S. 10
4.3. Statistiske analyser.....	S. 11
4.4. Arbeidsprosessen.....	S. 11
<b>5. Resultater.....</b>	<b>S. 12</b>
5.1. Pasientkarakteristika.....	S. 12
5.2. Umiddelbare effekter.....	S. 13
5.3. Langvarige effekter.....	S. 14
5.3.1. <i>Residiv</i> .....	S. 14
5.3.2. <i>Kronifisering</i> .....	S. 15
5.3.3. <i>Komplikasjoner</i> .....	S. 17
5.4. Antitrombotisk behandling.....	S. 17
<b>6. Diskusjon.....</b>	<b>S. 20</b>
6.1. Umiddelbare effekter.....	S. 20
6.2. Langvarige effekter.....	S. 21
6.2.1. <i>Residiv</i> .....	S. 21
6.2.2. <i>Kronifisering</i> .....	S. 22
6.2.3. <i>Komplikasjoner</i> .....	S. 23
6.3. Antitrombotisk behandling.....	S. 24
6.4. Styrker og svakheter ved studien.....	S. 25
<b>7. Konklusjon.....</b>	<b>S. 26</b>
<b>8. Øvrige tabeller.....</b>	<b>S. 27</b>
<b>9. Referanser.....</b>	<b>S. 29</b>

## **1. Resymé**

### **1.1 Formål:**

- 1) Vurdere den umiddelbare effekten av elektrokonvertering i behandlingen av persisterende atrieflimmer og om mulig identifisere faktorer som predikerer suksess.
- 2) Vurdere den langvarige effekten av elektrokonvertering og om mulig identifisere faktorer som predikerer residiv og kronifisering. Hvilke komplikasjoner til arytmien tilkommer i løpet av en femårsperiode?
- 3) Vurdere om pasienter får adekvat antitrombotisk behandling i henhold til aktuelle retningslinjer, vurdert ut fra  $CHA_2DS_2$ -VASc skår og forekomst av blødningskomplikasjoner.

### **1.2 Metode og materiale:**

Retrospektiv observasjonsstudie av alle pasienter som ble elektrokonvertert ved Nordlandssykehuset (NLSH) Bodø i 2008. Pasientenes journaler i DIPS fra perioden 01.01.08 til 31.12.13 ble gjennomgått med hensyn til en rekke forhåndsdefinerte parametre. Nittiåtte pasienter ble akutt eller elektivt elektrokonvertert for persisterende atrieflimmer ved NLSH Bodø i denne perioden. Variabler hos pasientene ble registrert i Excel, og data ble analysert i Excel og GraphPad Prism.

### **1.3 Resultater:**

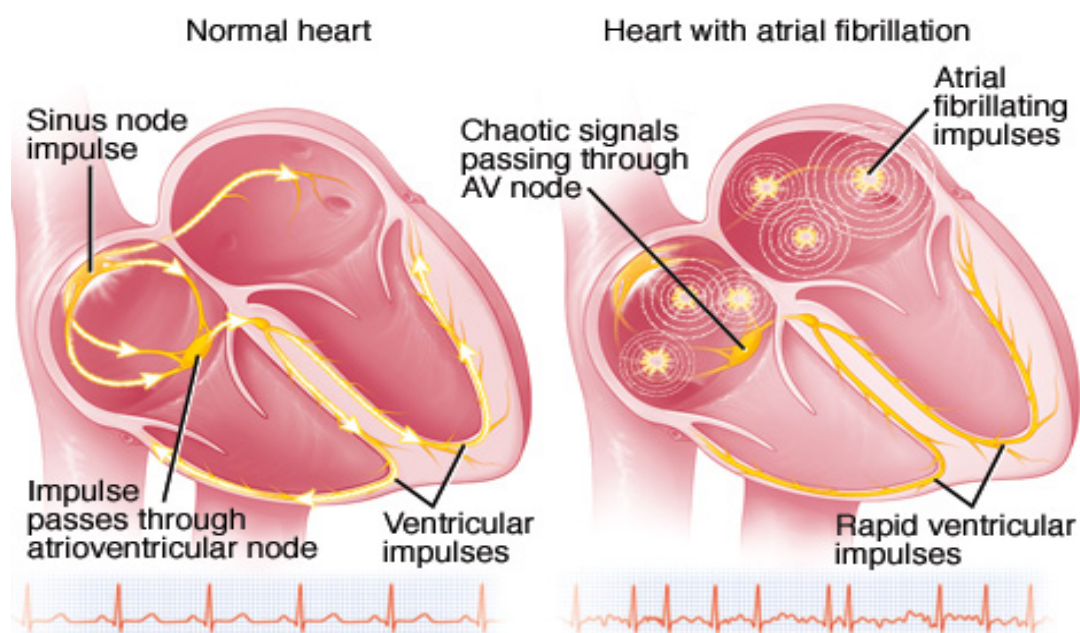
- 1) Av pasientene hadde 88 (89,8%) per definisjon en vellykket elektrokonvertering. Vi fant ikke noen signifikante prediktorer for vellykket elektrokonvertering.
- 2) Åttiseks (87,8%) pasienter fikk residiv og 24 (24,5%) fikk konstatert kronifisering av sin atrieflimmer i løpet av femårsperioden. Lav BMI så ut til å predisponere for arytmi-residiv ( $P < 0,05$ ). Hjertesvikt, lav ejectivesjonsfraksjon, høy  $CHA_2DS_2$ -VASc-skår og arytmi-varighet over 48 timer så ut til å predisponere for kronifisering av atrieflimmer ( $P$  hhv.  $< 0,001$ ,  $< 0,05$ ,  $< 0,05$  og  $< 0,05$ ). Hele 32,7% av pasientene fikk én eller flere komplikasjoner i forløpet, hvorav hjertesvikt, behov for pacemaker og blødning var de vanligste.
- 3) Av pasienter med  $CHA_2DS_2$ -VASc-skår på 0 ble 20% satt på livslang oral antikoagulasjon (OAK) og 10% på acetylsalisylsyre (ASA). De resterende 70% fikk OAK en periode (POAK) eller ingen antitrombotisk behandling, og ble dermed behandlet etter retningslinjene. Vi fant for øvrig ingen signifikant forskjell i blødningsrisiko mellom pasienter på OAK og pasienter på ASA.

## 2. Innledning

### 2.1 Patofysiologi

Atrieflimmer er en supraventrikulær arythmi hvor den elektriske aktiviteten i atriene oftest består av et flertall mindre reentry-sløyfer. Elektrokardiografisk gir dette en irregulær og ofte rask atrieaktivitet som fører til en ukoordinert atriekontraksjon, og dermed en uregelmessig ventrikulær respons [2]. Patofysiologisk krever arytmien vanligvis en triggerfaktor (eksempelvis ektopiske foci i atriene, endret autonom tonus eller endret atriestrykk) for initiering av rytmen [2]. I tillegg kreves strukturelle endringer i myocard for å vedlikeholde flimmeraktiviteten. Dette skjer gjennom endret ledningshastighet og refraktæritet. Inflammasjon, hypertrofi, fibrose og nekrose er eksempler på slike myocardforandringer [3].

**Figur 1: Patofysiologisk og elektrokardiografisk framstilling av atrieflimmer [4]**



De vanligste årsakene til akutt atrieflimmer er hjerteinfarkt og thoraxkirurgi [5]. Hos omtrent halvparten av pasienter med paroxysmal atrieflimmer er derimot arytmien idiopatisk [5]. Hypertensjon, ischemisk hjertesykdom og hjertesvikt er de vanligste risikofaktorene for utvikling av kronisk atrieflimmer. Andre risikofaktorer er høy alder, kjønn (menn har høyere risiko), røyking, diabetes, hypertyreose, perikarditt, alkoholintoksikasjon, reumatisk klaffesykdom og medfødte hjertesykdommer [5]. Det er også vist en arvelig komponent, spesielt i tidlig utvikling av atrieflimmer [3]. Det er vanlig å skille mellom valvulær atrieflimmer (relatert til reumatisk klaffesykdom) og ikke-valvulær atrieflimmer [6].

## 2.2 Epidemiologi

Atrieflimmer er den hjerterytmien av klinisk signifikans som er hyppigst forekommende i verden. *The Copenhagen City Heart Study* fant på 1990-tallet en prevalens av atrieflimmer på 3,3% blant alle menn, og 1,1% blant alle kvinner i aldersgruppen 50-89 år [7]. Prevalensen øker med alderen, og det er vist en økning fra 0,1% hos voksne under 55 år, til hele 9,0% hos eldre over 80 år [8], og det er derfor naturlig å tro at forekomsten av atrieflimmer vil fortsette å øke i takt med den økende andelen eldre i befolkningen.

## 2.3 Klassifisering

Det er vanlig å skille mellom kliniske subtyper atrieflimmer basert på arytmien varighet. Paroksysmal (anfallsvis) atrieflimmer er definert som anfall som går over av seg selv, vanligvis i løpet av 48 timer [3]. Hvis rytmen vedvarer utover 7 dager eller det kreves farmakologisk eller elektrisk konvertering for å gjenopprette sinusrytme, kalles dette persisterende atrieflimmer. Dersom rytmen ikke lar seg konvertere farmakologisk eller elektrisk og dermed vedvarer, snakker vi om permanent (kronisk) atrieflimmer [3, 9]. Denne klassifiseringen har betydning for hvilken behandling pasienten bør få.

## 2.4 Behandling

Atrieflimmer har ikke bare en negativ effekt på mortalitet, men også på slagrisiko, hospitalisering, livskvalitet og venstre ventrikkelfunksjon. De terapeutiske målene i behandlingen baserer seg derfor på å forebygge disse effektene [3].

### 2.4.1 Medikamentell behandling

Den medikamentelle behandlingen ved atrieflimmer er tredelt [6]:

1. Frekvenskontroll som virker på AV-knuten og bremser den ventrikulære rytmen
2. Rytmekontroll/kardioversjon
3. Forebygging av tromboemboliske hendelser

### 2.4.2 Elektrokonvertering

Elektrisk kardioversjon er bevist å være mer effektivt enn farmakologisk kardioversjon [10]. Det er vanlig å skille mellom kardioversjon og defibrillering. Ved begge prosedyrer gis et likestrømssjokk som depolariserer hjertemuskelcellene samtidig slik at takykardien brytes. Dette gir da sinusknuten mulighet til å gjenoppta styringen av hjerterytmien. Defibrillering brukes på ventrikkelflimmer og i noen tilfeller på ventrikkeltakycardi hvor det gis et

usynkronisert likestrømssjokk. Kardioversjon er et sjokk synkronisert til QRS-komplekset og brukes ved takykardier som har en organisert elektrisk aktivitet, inkludert supraventrikulære takykardier som ikke responderer på medikamentell behandling. Ved atrieflimmer kreves det ofte 100-200 Joule. En kan gi opp til to påfølgende sjokk med 360 Joule dersom det første er mislykket. Det er viktig at man observerer rytmen 1-2 minutter mellom hvert sjokk for å øke sannsynligheten for at neste støt skal ha effekt. Prosedyren gjøres i narkose under tilsyn av anestesilege, og ofte er propofol brukt pga. kort innsøvnings- og oppvåkningstid [11].

#### *2.4.3 Antitrombotisk behandling*

Atrieflimmer er spesielt assosiert med trombedannelse i venstre atrium, og arytmien alene øker risikoen for tromboembolisk hjerneslag med fem ganger [3]. Hele 20-25% av alle slagtilfeller skyldes atrieflimmer [3, 12]. Perifere embolier til ekstremiteter, gastrointestinaltractus og nyrer forekommer også, dog noe sjeldnere. For å redusere mortaliteten og morbiditeten hos disse pasientene er derfor adekvat antitrombotisk terapi avgjørende.

Studier har vist en reduksjon i slagrisiko på hele 60% ved bruk av vitamin K agonister (warfarin) hos atrieflimmerpasienter [13], og warfarin har lenge vært anbefalt som tromboseprofylakse ved atrieflimmer. De siste årene har det derimot blitt mer fokus på de nye orale antikoagulantia (NOAK). Disse kan deles inn i direkte trombinhemmere og direkte faktor Xa hemmere. Sammenlignet med warfarin har NOAK vist en relativt lik evne til å redusere risiko for trombotiske hendelser, men har samtidig en lavere risiko for blødningskomplikasjoner. I tillegg krever ikke NOAK dosejustering i henhold til spesifikke koagulasjonstester. De kan derfor anbefales på mer eller mindre lik linje med warfarin i dag, selv om det fortsatt er noe begrenset erfaring med bruken av disse [6].

Nyere data viser at acetylsalisylsyre og oral antikoagulasjon, spesielt hos eldre, har en relativt lik risiko for blødningskomplikasjoner [6], og siden acetylsalisylsyre er vist å være mindre effektivt er det derfor ikke lenger anbefalt bruk av dette som tromboseprofylakse [6]. Det finnes dessuten ikke god evidens for at bruk av acetylsalisylsyre reduserer mortaliteten hos atrieflimmerpasienter [6]. De nye anbefalingene sier derfor at en, spesielt nå som vi har NOAK på markedet, bare bør gi acetylsalisylsyre dersom pasienten nekter oral antikoagulasjonsbehandling eller hvor dette er kontraindisert [6]. Den totale nytten av eventuell livslang antikoagulasjon vil dog alltid være avhengig av individuelle risikofaktorer for slag og blødningskomplikasjoner.

*National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)* sammenlignet i 2001 to studier fra henholdsvis *Atrial Fibrillation Investigators (AFI)* og *Stroke Prevention and Atrial Fibrillation (SPAF) investigators*. De brukte risikofaktorene funnet for slag ved disse studiene, og gjorde en uavhengig kohortestudie av 1733 pasienter for å finne et passende skåringssystem for slagrisiko ved atrieflimmer [14]. NRAF kalkulerte seg fram til at man ved å legge til ett poeng for følgende; hjertesvikt (med en redusert ejectivesjonsfraksjon eller som har krevd hospitalisering [6]), kjent hypertensjon, alder  $\geq 75$  år og diabetes, samt 2 poeng for tidligere slag eller transitorisk ischemisk attack (TIA) fikk et pålitelig mål på slagrisiko, og dermed klinisk enklere kunne finne de pasientene som bør få langvarig antikoagulasjonsbehandling. Akronymet ble CHADS<sub>2</sub> (cardiac failure, hypertension, age  $\geq 75$ , diabetes, stroke (doblet)) [14]. Slagrisiko var lavest blant pasientene med en CHADS<sub>2</sub> score på 0, og slagtilfellene hadde en signifikant økning på 1,5 ganger for hvert poeng gitt [14]. Se tabell 1.

**Tabell 1: Årlig risiko for hjerneslag beregnet ut fra CHADS<sub>2</sub>-score [3, 14]**

CHADS <sub>2</sub> Score	Årlig risiko (%)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

Selv om CHADS<sub>2</sub>-skår er enkel å bruke, har det i senere tid kommet forslag om å komplementere med ytterligere risikofaktorer som tidligere karsykdom, alder 65-74 år og kjønn for å mer pålitelig kunne identifisere flere pasienter med bare lett økt tromboembolisk risiko [3, 6, 15]. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår (cardiac failure, hypertension, age  $\geq 75$  (doblet), diabetes, stroke (doblet), vascular disease, age 65-74 og sex category (kvinner har økt risiko)) har derfor blitt testet ut i flere studier som et mulig bedre skåringssystem [6, 15, 16].

På bakgrunn av de nevnte studiene utarbeidet *European Society of Cardiology (ESC)* i 2010 (oppdatert i 2012) retningslinjer for antitrombotisk behandling ved atrieflimmer [6]. Disse baserte seg på det at studier har funnet at 39,5% av pasientene som ifølge CHADS<sub>2</sub> ble funnet å være i lav risiko, faktisk var i intermediaer risiko, og 21,7% i høy risiko når de ble

kategorisert etter CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [16]. Hele 92,7% kategorisert som intermediær risiko var ifølge CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i høy risiko [16]. Ved å bruke CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc i stedet for CHADS<sub>2</sub>-skår unngår man dermed å underbehandle pasienter. De nye anbefalingene gjelder alle subtyper atrieflimmer. NOAK anbefales nå foran warfarin som oral antikoagulasjon hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Ved valvulær atrieflimmer er warfarin fortsatt førstevalget og er anbefalt uavhengig av beregnet slagrisiko [6]. Se tabell 2 for de nyeste generelle retningslinjene for antitrombotisk behandling ved ikke-valvulær atrieflimmer (AF).

**Tabell 2: Retningslinjer for antitrombotisk behandling ved ikke-valvulær AF [6]**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc -skår	Anbefalt antitrombotisk behandling
≥ 2 (høy risiko)	Oral antikoagulasjon + vurdering av blødningsrisiko samt pasientens ønsker
1 (intermediær risiko)	Oral antikoagulasjon + vurdering av blødningsrisiko samt pasientens ønsker
0 (lav risiko)	Ingen antitrombotisk behandling

#### 2.4.4 Forbehandling før elektrokonvertering

Tromboemboliske komplikasjoner etter elektrokonvertering forekommer hos opp til 7% av pasienter som ikke får antikoagulasjonsbehandling [11, 17]. På grunn av risiko for arteriell emboli i tilslutning til prosedyren skal pasienter antikoaguleres (INR i terapeutisk område ved bruk av warfarin) i minimum 3 uker før prosedyren dersom atrieflimmeren har vart i mer enn 48 timer [3, 11, 18]. Antikoagulasjon skal også kontinueres i minst 4 uker etterpå, blant annet på grunn av høy risiko for residiv i denne perioden [3, 11]. Perioden med forbehandling kan derimot forkortes ved bruk av transøsofagal ekko (TØE) for å utelukke eventuelle tromber i venstre atrium. Ved utelukking av tromber skal pasienten stå på lavmolekylært heparin fra før prosedyren og til adekvat oral antikoagulasjon [3].

#### 2.4.5 Blødningsrisiko

ESC anbefaler INR mål 2,0 (1,6-2,5) ved bruk av warfarin hos pasienter over 75 år med økt blødningsrisiko [3]. Vurdering av blødningsrisiko skal alltid gjøres før oppstart av all antitrombotisk behandling. Studier fra *The Euro Heart Survey* har bevist HAS-BLED som en enkel og pålitelig skår for blødningsrisiko, hvor en skår på 3 eller mer indikerer forhøyet blødningsrisiko [19]. HAS-BLED er oppsummert i tabell 3.



Tabell 3 – Risikofaktorer for blødning som utgjør HAS-BLED-skår [3, 19]

<i>Bokstav</i>	<i>Risikofaktorer</i>	<i>Poeng</i>
H	Hypertensjon	1
A	Unormal nyre og/eller leverfunksjon (1 poeng hver)	1 eller 2
S	Slag	1
B	Blødning	1
L	Labile INR verdier	1
E	Eldre (> 65 år)	1
D	Narkotika og/eller alkohol (1 poeng hver)	1 eller 2

### 3. Problemstilling

Blant pasienter som kommer inn med anfall av atrieflimmer vil minst 50% spontant gå tilbake til sinusrytme innen 48 timer [20], og etter dette vil nærmere 40% beholde sinusrytme over de neste fem årene [20]. Elektrokonvertering er kjent å være effektivt i å gjenopprette sinusrytme hos pasienter med persisterende atrieflimmer, med en suksessrate på rundt 90% blant deltagere i randomiserte studier [20]. Det er til tross for dette mange som får residiv, selv ved samtidig farmakologisk antiarytmisk behandling [20, 21]. Flere studier har prøvd å finne signifikante prediktorer for vellykket elektrokonvertering [10, 22] samt for vedlikehold av sinusrytme [10, 21]. Ved å vite mer om slike faktorer kan man bidra til å redusere antall unødvendige elektrokonverteringer, eventuelle påfølgende komplikasjoner og kostnader knyttet til dette. Dette kan også gi oss en bedre forståelse av patofysiologien av atrieflimmer. Kunnskap om slike prediktorer kan også hjelpe oss å lettere selektere ut de pasientene som vi med større sikkerhet vet vil ha langvarig nytte av elektrokonvertering.

Formålet med denne oppgaven var tredelt:

1. Se på den umiddelbare effekten av elektrokonvertering i behandlingen av persisterende atrieflimmer ved å sammenligne faktorer hos de med vellykket konvertering med faktorer hos de med mislykket konvertering. Kan vi påvise prediktorer for vellykket konvertering?
2. Se på den langvarige effekten av elektrokonvertering. Hvor mange får residiv, og finnes det forskjeller mellom de som får residiv og de som ikke får residiv? Hvor stor andel av pasienter med persisterende atrieflimmer vil utvikle kronisk atrieflimmer i en oppfølgingsperiode? Finnes det forskjeller mellom de som utvikler kronisk

atrieflimmer og de som ikke gjør det? Finnes det dermed prediktorer for vedlikeholdelse av sinusrytme etter elektrokonvertering? Hvor mange får komplikasjoner i løpet av perioden, og hvilke komplikasjoner forekommer?

3. Se på kvaliteten av den antitrombotiske behandlingen som evt. ble gitt. Fikk alle pasienter adekvat antitrombotisk behandling? Var det pasienter med høy risiko for slag som ikke fikk adekvat antikoagulasjon? Var det mange med lav risiko for slag som ble behandlet unødvendig?

## **4. Metode**

Vi har utført en retrospektiv observasjonsstudie ved å gjennomgå pasientjournaler i DIPS fra 01.01.08 til 31.12.13 av alle pasienter som ble elektrokonvertert ved Nordlandssykehuset Bodø i 2008. Det ble gjort et prosedyresøk i DIPS, og vi mottok NPR-nummer på alle disse pasientene.

### **4.1 Materiale:**

Ved NLSH Bodø var det i 2008 kodet i alt 161 elektrokonverteringer hos 108 ulike pasienter. Ved to av disse konverteringene hadde pasienten ren atrietykardi, seks hadde ventrikulær arytmie, én hadde blitt behandlet for et enkelttilfelle av postoperativ atrieflimmer, og én hadde blitt fulgt opp på et annet sykehus. Disse ble ekskludert fra studien. Da sto vi igjen med 98 unike pasienter som hadde blitt elektrokonvertert én eller flere ganger for antatt persisterende atrieflimmer i Bodø dette året.

Vi har definert vellykket elektrokonvertering som gjenopprettelse av sinusrytme umiddelbart etter maksimalt 4 støt, og mislykket konvertering som manglende gjenopprettelse av sinusrytme etter 4 støt, inkludert pasienter som fikk vellykket elektrokonvertering etter forbehandling med amiodarone. I denne populasjonen gjelder dette 2 pasienter. Ved å se på variabler som fra tidligere kjent hypertensjon, koronarsykdom, hjertesvikt, tidligere slag/TIA, perifer karsykdom og diabetes mellitus kunne vi beregne CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår på alle pasientene.

### **4.2 Manglende data:**

Hos 75 (76,5 %) pasienter var høyde og vekt notert ved innkomst, og vi kunne ut fra dette regne ut en gjennomsnittlig body mass index (BMI) på  $28,2 \pm 5,3$ . Ejeksjonsfraksjon (EF) var

bare oppgitt hos 61 (62,2%) pasienter, og det ble hos disse funnet en gjennomsnittlig EF på  $53 \pm 14$ . Hos hele 25 (25,5%) pasienter var varigheten av arytmiien ved innkomst for elektrokonvertering ukjent og vi fikk derfor få tall for de ulike varighetsgruppene. Av de pasientene hvor varigheten var kjent var det 35 (35,7%) som hadde varighet under 48 timer, 33 (33,7%) over 7 dager og hos de resterende 5 (5,1%) varte arytmiien i mellom 2 og 7 dager.

#### **4.3 Statistiske analyser:**

Under innhenting av data ble det brukt arbeidsark i Excel hvor alle variabler nevnt i oppgaven ble registrert for hver pasient. Etterpå ble Excel brukt for enkle beregninger som antall (%) og gjennomsnitt (SD). Ved hjelp av filtreringsfunksjonen kunne vi sammenligne variabler mellom ulike grupper, som undersøkt i denne oppgaven. I tillegg ble Excel brukt for å lage diverse grafiske framstillinger som stolpediagrammene i denne oppgaven.

GraphPad Prism ble brukt for beregning av p-verdier. Det ble brukt to-sidig Fischer Kjikvadrattest for testing av kategoriske, retrospektive data, hvor vi testet ut en nullhypotese om at det ikke er en sammenheng mellom to variabler i en populasjon. Det ble brukt uparet t-test på normalfordelte data. Vi har valgt å bruke 5% som signifikansnivå, da dette er mest brukt. Dette vil si at vi kunne forkaste nullhypotesen dersom p var mindre eller lik 0,05. For øvrig ble EndNote med søk fra PubMed brukt til artikkelsøk. Alle gjennomsnittsverdier i teksten er oppgitt som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik.

#### **4.4 Arbeidsprosessen**

Jeg kontaktet Knut Tore Lappegård i september 2013 med spørsmål om han ønsket å være min veileder da jeg ønsket å skrive om noe innenfor kardiologi. Han foreslo at jeg kunne gjøre en kvalitetssikringsstudie på NLSH Bodø ved å følge pasienter elektrokonvertert for persisterende atrieflimmer i en periode og se på hvor mange som fikk komplikasjoner og som ble kroniske, samt hvilken antikoagulasjon de fikk. Dette kunne han veilede meg i. Jeg fant dette interessant, fikk tilsendt et par artikler allerede januar 2014, og brukte en del tid på å sette meg inn i litteraturen. Prosjektbeskrivelsen ble skrevet sammen med veileder i Bodø januar 2014. Veileder gjorde prosedyresøk i DIPS og vi mottok NPR-nummer på alle pasientene som hadde fått kodet elektrokonvertering ved NLSH Bodø i 2008. Vi bestemte oss for at jeg skulle "følge" disse pasientene i en 5-årsperiode.

I oktober 2014 begynte jeg datainnsamlingen. Da gikk jeg gjennom relevante journalnotater fra 01.01.08 til 31.12.13 på de pasientene veileder hadde søkt opp. Jeg registrerte alle relevante variable i et arbeidsark i Excel. Jeg brukte hovedsakelig ettermiddager og kvelder under min praksisperiode på medisinsk avdeling, fram til medio desember, på dette. Deretter, i januar 2015, begynte jeg et systematisk artikkelsøk i Pubmed (i EndNote), hvor jeg til sammen fant 10-15 relevante artikler som jeg satte meg nærmere inn i før jeg begynte skrivningen.

Selve skrivningen av introduksjon og metode kom i gang i starten av mars og jeg skrev på oppgaven nesten helt fram til innleveringsfristen. Jeg har selv gjort alle statistiske analyser, etter en innføring av veileder i bruk av GraphPad Prism og Excel til dette. Jeg gjorde også ytterligere relevante artikkelsøk underveis i skrivningen. Etter å ha lest en del artikler underveis om effekten av elektrokonvertering i behandlingen av atrieflimmer, fant jeg ut at det ville være interessant å sammenligne gruppene som hhv. fikk vellykket elektrokonvertering, residiverte og utviklet kronisk atrieflimmer med de som ikke gjorde det. Dermed ble oppgaven litt større enn først planlagt.

Knut Tore Lappegård har gitt veiledning (i form av møter med meg og samtaler på mail) om hva som var relevant å ha med av analyser og resultater underveis, samt om utformingen av selve oppgaven. Ifølge prosjektbeskrivelsen har vi mer eller mindre holdt oss til planen, med unntak av at vi har valgt å endre tittelen på oppgaven. Dette for å bedre få fram alle aspekter ved oppgaven.

## **5. Resultater**

### **5.1 Pasientkarakteristika**

Av pasientene var det totalt 28 (28,6%) kvinner og 70 (71,4%) menn, og den gjennomsnittlige alderen var  $66,9 \pm 10,9$  (SD) år. Femtiåtte pasienter (59,2%) fikk flere elektrokonverteringer i løpet av perioden, og av disse fikk 18 (31,0%) pasienter mer enn én ytterligere elektrokonvertering. Tjueseks (26,5%) fikk i løpet av femårsperioden tilbud om ablasjonsbehandling. Den gjennomsnittlige hjertefrekvensen (fra EKG tatt ved innkomst før konvertering) var på  $104 \pm 32$  slag i minuttet. Det var 12 (12,2%) pasienter som fikk mer enn ett støt. Førtini (50,0%) pasienter hadde fått elektrokonvertering tidligere og av disse hadde 34 (69,4%) mer enn én tidligere elektrokonvertering. Nitti (91,8%) pasienter stod på

medikamentell antiarytmisk behandling i etterkant av elektrokonverteringen. Betablokker var klart hyppigst brukt av medikamentene, og ble brukt hos 71 (78,9%) av disse. Amiodarone og digitalis var også mye brukt, hos henholdsvis 26 (28,9%) og 25 (27,8%) av pasientene som fikk per oral antiarytmisk behandling.

## 5.2 Umiddelbare effekter

Åttiåtte (89,8%) av de totalt 98 pasientene hadde per vår definisjon en vellykket elektrokonvertering. Det vil si at det bare var 10 (10,2%) pasienter som ikke fikk gjenopprettet sinusrytme. Uten at vi klarte å finne noen signifikante forskjeller mellom disse to gruppene, ble det observert en grensesignifikant forskjell i EF mellom gruppene. Gjennomsnittlig EF blant de med vellykket konvertering var  $54 \pm 14$  sammenlignet med  $44 \pm 15$  blant de med mislykket konvertering ( $P = 0,09$ ). Vi så også en grensesignifikant forskjell i andelen pasienter som hadde arytmiarighet  $< 48$  timer før konvertering. Hos 34 (38,6%) av pasientene med vellykket konvertering hadde arytmien vart  $< 48$  timer før konvertering, mens dette gjaldt bare 1 (10,0%) av de med mislykket konvertering ( $P = 0,06$ ).

**Tabell 4: P-verdier for vellykket vs. ikke-vellykket elektrokonvertering**

Variabler	Vellykket, N = 88	Ikke-vellykket, N = 10	P-verdi
Kjønn (kvinne), n (%)	23 (26,1)	5 (50,0)	0,1431
Alder (SD)	66,76 (11,24)	68,20 (6,79)	0,6960
Hjerterytme på EKG (SD)	105,23 (31,11)	100,1 (37,88)	0,6301
Body Mass Index, BMI (SD)	28,27 (5,5)	28,12 (3,58)	0,9445
Hypertensjon, n (%)	49 (55,7)	7 (70,0)	0,5085
Koronarsykdom, (%)	28 (31,8)	2 (20,0)	0,7190
Hjertesvikt, n (%)	16 (18,2)	3 (30,0)	0,4023
Tidligere slag/TIA, n (%)	10 (11,4)	1 (10,0)	1,0000
Perifer karsykdom, n (%)	10 (11,4)	0 (0,0)	0,5921
Diabetes mellitus, n (%)	15 (17,0)	1 (10,0)	1,0000
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-skår (SD)	2,68 (2,03)	2,286 (1,34)	0,9780
Ejeksjonsfraksjon, EF (SD)	53,74 (13,77)	44,14 (14,51)	0,0898
Varighet $< 48$ timer, n (%)	34 (38,6)	1 (10,0)	0,0573
Per oral arytmi behandling, n (%)	82 (93,2)	8 (80,0)	0,1881
Tidligere elektrokonvertert, n (%)	46 (52,3)	3 (30,0)	0,3173
Antitrombotisk behandling, n (%)	81 (92,0)	10 (100,0)	1,0000

Det så også ut til å være flere kvinner i gruppen ikke-vellykket konvertering (50,0%), sammenlignet med gruppen vellykket konvertering (26,1%), uten at heller denne forskjellen var signifikant. Forekomsten av andre variable som hjerterytme før konvertering, BMI, alder, tidligere slag/TIA, hypertensjon, hjertesvikt, diabetes mellitus, gjennomsnittlig CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår, medikamentell behandling og tidligere elektrokonvertering var relativt likt fordelt mellom gruppene. Tabell 4 viser observasjonene mellom gruppene vellykket og ikke-vellykket elektrokonvertering.

### 5.3 Langvarige effekter

#### 5.3.1 Residiv

Det var totalt 86 (87,8%) pasienter som fikk residiv i løpet av femårsperioden. Her fant vi at BMI hos de 12 som ikke residiverte (BMI 32 ± 6) var signifikant høyere (P < 0,05) enn hos de som residiverte (BMI 28 ± 5). Ellers fant vi ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

**Tabell 5: P-verdier for residiv vs. ikke residiv**

Variabler	Residiv, N = 86	Ikke residiv, N = 12	P-verdi
Kjønn (kvinner), n (%)	24 (27,9)	4 (33,3)	0,7377
Alder (SD)	66,47 (11,26)	70,08 (8,12)	0,2859
Hjertefrekvens på EKG (SD)	105,19 (30,59)	101,25 (40,05)	0,6890
Body Mass Index, BMI (SD)	27,68 (5,06)	31,69 (6,18)	<b>0,0399</b>
Hypertensjon, n (%)	51 (59,3)	7 (58,3)	1,0000
Koronarsykdom, n (%)	25 (29,1)	5 (41,7)	0,5043
Hjertesvikt, n (%)	15 (17,4)	4 (33,3)	0,2398
Tidligere slag/TIA, n (%)	11 (12,8)	0 (0,0)	0,3499
Perifer karsykdom, n (%)	7 (8,1)	3 (25,0)	0,1031
Diabetes mellitus, n (%)	12 (14,0)	4 (33,3)	0,1042
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-skår (SD)	2,62 (1,98)	3,17 (1,85)	0,3652
Ejeksjonsfraksjon, EF (SD)	53,22 (13,82)	48,14 (16,41)	0,3735
Varighet < 48 timer, n (%)	31 (36,0)	4 (33,3)	1,0000
Per oral arytmi-behandling, n (%)	79 (91,9)	11 (91,7)	1,0000
Tidligere elektrokonvertert, n (%)	43 (50,0)	6 (50,0)	1,0000
Fikk > 1 støt, n (%)	10 (11,6)	2 (16,7)	0,6386
Antitrombotisk behandling, n (%)	79 (91,9)	12 (100,0)	0,5922

Det ble observert en forskjell i forekomsten av koronarsykdom, hjertesvikt, perifer karsykdom og diabetes mellitus mellom gruppene. Gjennomsnittlig EF ble observert å være  $53 \pm 14$  blant de som residiverte, sammenlignet med  $48 \pm 16$  blant de som ikke residiverte. Gjennomsnittlig CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår var  $2,6 \pm 2$  blant de som residiverte sammenlignet med  $3,2 \pm 2$  blant de som ikke residiverte. Av pasientene som residiverte hadde 11 (12,8%) hatt tidligere slag eller TIA, mens det var ingen i den gruppen som ikke residiverte. Det var 10 (11,6%) av de som residiverte om fikk mer enn 1 støt, mens dette gjaldt 2 (16,7%) av de som ikke residiverte. Ingen av disse forskjellene var statistisk signifikante.

Ellers var også kjønns- og aldersfordelingen lik mellom gruppene. Også når vi så på andre variabler som hypertensjon, medikamentell behandling, tidligere elektrokonvertering, arytmiarighet og hjertefrekvens før konvertering var dette også relativt likt fordelt mellom gruppene. De observerte forskjellene i gruppene residiv og ikke residiv er oppsummert i tabell 5.

### 5.3.2. Kronifisering

Det var totalt 24 (24,5%) pasienter som fikk konstatert kronifisering av sin arytmi i løpet av femårsperioden. Elleve (45,8%) av disse mot 8 (10,8%) av de som ikke utviklet kronisk atrieflimmer hadde hjertesvikt ( $P < 0,001$ ). EF var signifikant høyere blant de som ikke utviklet kronisk atrieflimmer, med en gjennomsnittlig verdi på  $56 \pm 12$  sammenlignet med  $46 \pm 16$  hos de som ble kroniske ( $P < 0,05$ ). I tillegg var det forskjell i CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår mellom pasientgruppene. De som utviklet kronisk atrieflimmer hadde en gjennomsnittlig skår på  $3,4 \pm 2$ , mens de som ikke utviklet kronisk atrieflimmer hadde en gjennomsnittlig skår på  $2,5 \pm 2$  ( $P < 0,05$ ). Det var bare 5 (20,8%) av de som ble kroniske som hadde arytmiarighet  $< 48$  timer før konverteringsforsøk, mens dette utgjorde hele 30 (40,5%) av de pasientene som ikke ble kroniske ( $P < 0,05$ ).

Ellers ble det observert en liten overvekt av kvinner blant de som fikk kronisk atrieflimmer (37,5%) sammenlignet med de som ikke gjorde det (25,7%). De som utviklet kronisk atrieflimmer var for øvrig i gjennomsnitt 2,5 år eldre og hadde i gjennomsnitt en BMI på 1,6 høyere enn de som ikke utviklet kronisk atrieflimmer. Imidlertid var ingen av disse forskjellene statistisk signifikante.

Det ble også observert en, dog heller ikke signifikant, større forekomst av både hypertensjon, koronarsykdom og diabetes mellitus blant de som utviklet kronisk atrieflimmer (hhv. 66,7%, 41,7% og 25%) sammenlignet med de som ikke gjorde det (hhv. 56,8%, 27,0% og 13,5%).

Av andre ikke-signifikante forskjeller så vi at det var flere som fikk medikamentell arytmi-behandling blant de som ikke utviklet kronisk atrieflimmer. Det var også flere av de som ikke utviklet kronisk atrieflimmer som fikk flere elektrokonverteringer i løpet av femårsperioden. I tillegg var det flere som fikk mer enn ett støt ved konvertering blant de som utviklet kronisk atrieflimmer, sammenlignet med de som ikke ble kroniske. Det var heller ingen signifikant forskjell i antitrombotisk behandling mellom gruppene. Tjuefire (100%) av de som utviklet kronisk atrieflimmer, sammenlignet med 67 (90,5%) av de som ikke gjorde det fikk antitrombotisk behandling. Forskjellene mellom gruppene er oppsummert i tabell 6.

**Tabell 6: P-verdier for kronisk vs. ikke-kronisk atrieflimmer**

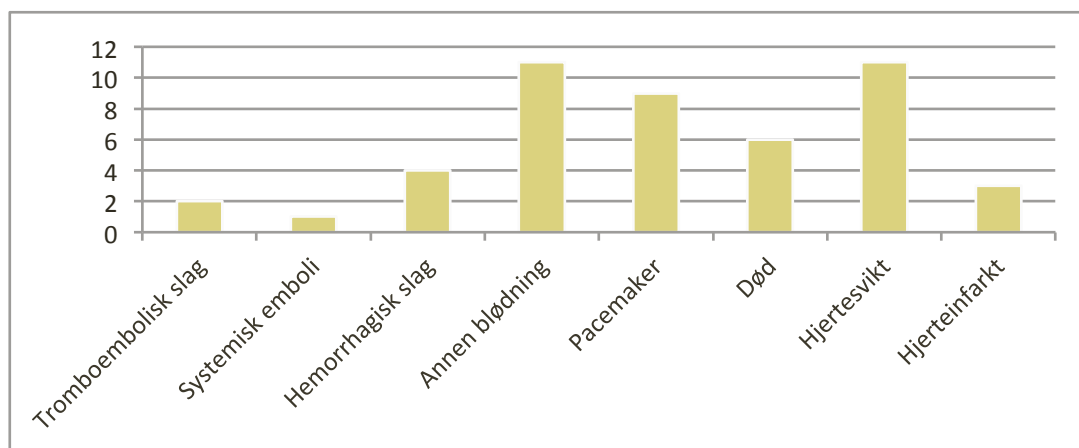
Variabler	Kronisk, N = 24	Ikke kronisk, N = 74	P-verdi
Kjønn (kvinner), n (%)	9 (37,5 %)	19 (25,7 %)	0,3030
Alder (SD)	68,79 (7,16 SD)	66,3 (11,9 SD)	0,3348
Body Mass Index, BMI (SD)	29,42 (6,65 SD)	27,87 (4,85 SD)	0,2786
Hypertensjon, n (%)	16 (66,7 %)	42 (56,8 %)	0,4769
Koronarsykdom, n (%)	10 (41,7 %)	20 (27,0 %)	0,2067
Hjertesvikt, n (%)	11 (45,8 %)	8 (10,8 %)	<b>0,0005</b>
Tidligere slag/TIA, n (%)	3 (12,5 %)	8 (10,8 %)	1,0000
Perifer karsykdom, n (%)	1 (4,2 %)	9 (12,2 %)	0,4429
Diabetes mellitus, n (%)	6 (25,0 %)	10 (13,5 %)	0,2103
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-skår (SD)	3,38 (2,08 SD)	2,46 (1,88 SD)	<b>0,0464</b>
Ejeksjonsfraksjon, EF (SD)	46,3 (15,68 SD)	55,7 (12,27 SD)	<b>0,0128</b>
Varighet < 48 timer, n (%)	5 (20,8 %)	30 (40,5 %)	<b>0,0195</b>
Per oral arytmi-behandling, n (%)	21 (87,5 %)	69 (93,2 %)	0,4006
Flere elektrokonverteringer, n (%)	11 (45,8 %)	47 (63,5 %)	0,1543
Tidligere elektrokonvertert, n (%)	11 (45,8 %)	38 (50,0 %)	0,8147
Fikk > 1 støt, n (%)	5 (20,8 %)	7 (9,5 %)	0,1599
Antitrombotisk behandling, n (%)	24 (100,0 %)	67 (90,5 %)	0,1889



### 5.3.3 Komplikasjoner

Komplikasjoner var i alt registrert hos 32 (32,7%) pasienter, og det var totalt registrert 47 tilfeller av komplikasjoner. Implantasjon av pacemaker utgjorde 19,1% av disse, og ble utført på 9 pasienter. Elleve individer utviklet hjertesvikt i løpet av femårsperioden, og hjertesvikt utgjorde 23,4% av alle komplikasjonene. Død utgjorde 12,8% av komplikasjonene, og i vår populasjon døde 6 pasienter i løpet av perioden. Av de 32 som fikk komplikasjoner var det 4 som fikk hemorragisk slag (8,5% av komplikasjonene) og 11 som fikk andre blødningskomplikasjoner (23,4% av komplikasjonene), eksempelvis gastrointestinal blødning. Hjerterinfarkt, tromboembolisk slag og systemisk emboli var andre, mindre hyppige komplikasjoner. Antall tilfeller av de respektive komplikasjonene er framstilt i figur 2.

**Figur 2: Observerte komplikasjoner**

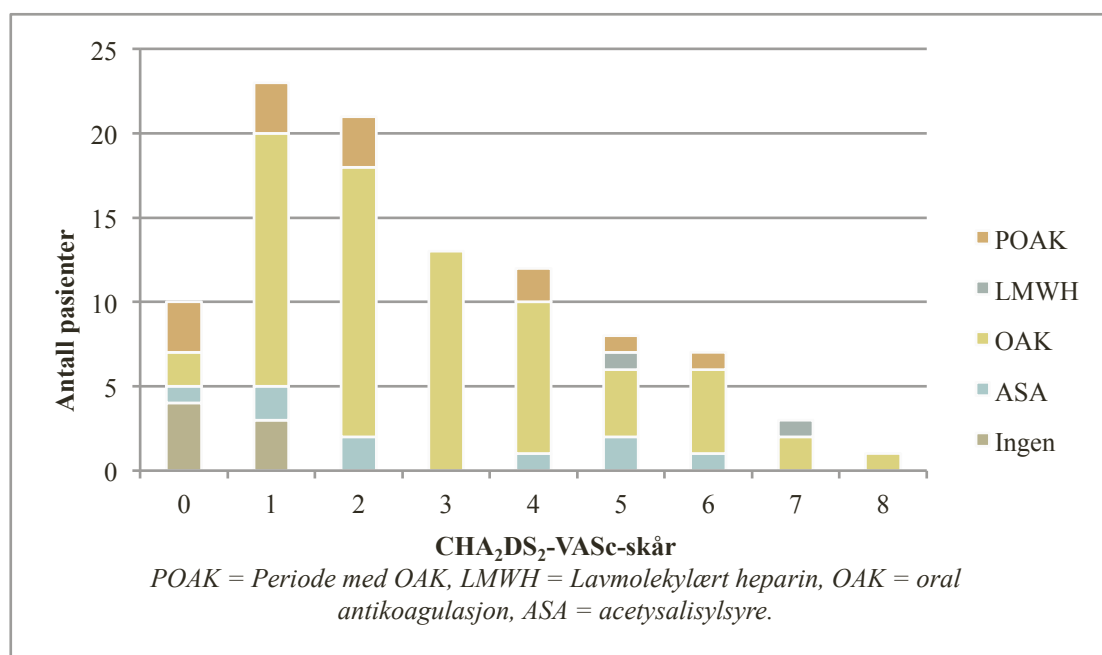


### 5.4 Antitrombotisk behandling

Det ble funnet en gjennomsnittlig CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår på  $2,7 \pm 2$ , hvorav hypertensjon, sett hos 57 (58,2%) pasienter, var den klart hyppigste av risikofaktorene. Nest hyppigst var koronarsykdom, som ble observert hos 30 (30,6%) pasienter. Totalt 91 (92,9%) pasienter fikk antitrombotisk behandling i forbindelse med elektrokonverteringen. Av disse ble 67 (73,6%) satt på livslang oral antikoagulasjon, 13 (14,3%) fikk oral antikoagulasjon i en kortere periode, 9 (9,9%) fikk acetylsalisylsyre og 2 (2,2%) fikk av ulike grunner kun annen antitrombotisk behandling, her lavmolekylært heparin. 10 (10,2%) pasienter hadde en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår på 0. Av disse fikk hele 6 (60%) antitrombotisk behandling (2 (20%) fikk oral antikoagulasjon, 1 (10%) fikk acetylsalisylsyre og 3 (30%) fikk oral antikoagulasjon en kort periode etter elektrokonverteringen).

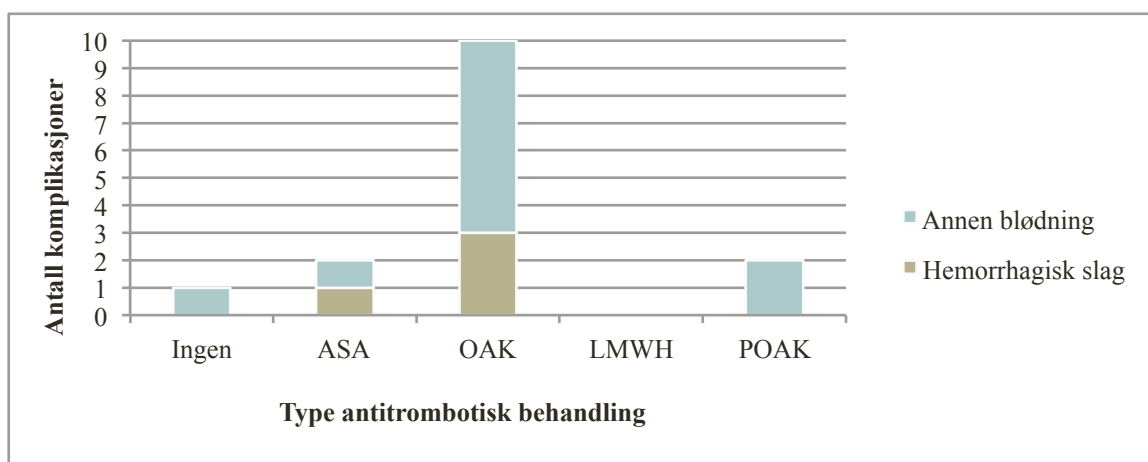
I figur 3 ser vi fordelingen av antitrombotisk behandling hos pasienter med ulik CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc-skår. Her ser vi at flertallet av pasientene med skår 1 eller mer fikk oral antikoagulasjon. Oral antikoagulasjon utgjorde 65,2% av den antitrombotiske terapien blant de med skår 1, 76,2% av de med skår 2, 100% av de med skår 3, 60% av de med skår 4, 50% av de med skår 5, 71,4% av de med skår 6, 66,7% av de med skår 7 samt den ene som fikk en skår på 8. 3 (13,0%) av de med skår 1 fikk ingen antitrombotisk behandling, og 2 (8,7%) fikk kun acetylsalisylsyre. Acetylsalisylsyre var også brukt som eneste antitrombotiske behandling hos enkelte pasienter i flere av de andre skårgruppene. Blant de med skår 2 var det også 2 (9,5%) som fikk acetylsalisylsyre. Videre var det 1 (8,3%) av de med skår 4, 2 (25%) av de med skår 5 og 1 (14,3%) av de med skår 6 som fikk acetylsalisylsyre. Se for øvrig tabell 7 for en oversikt.

**Figur 3: Type antitrombotisk behandling gitt**



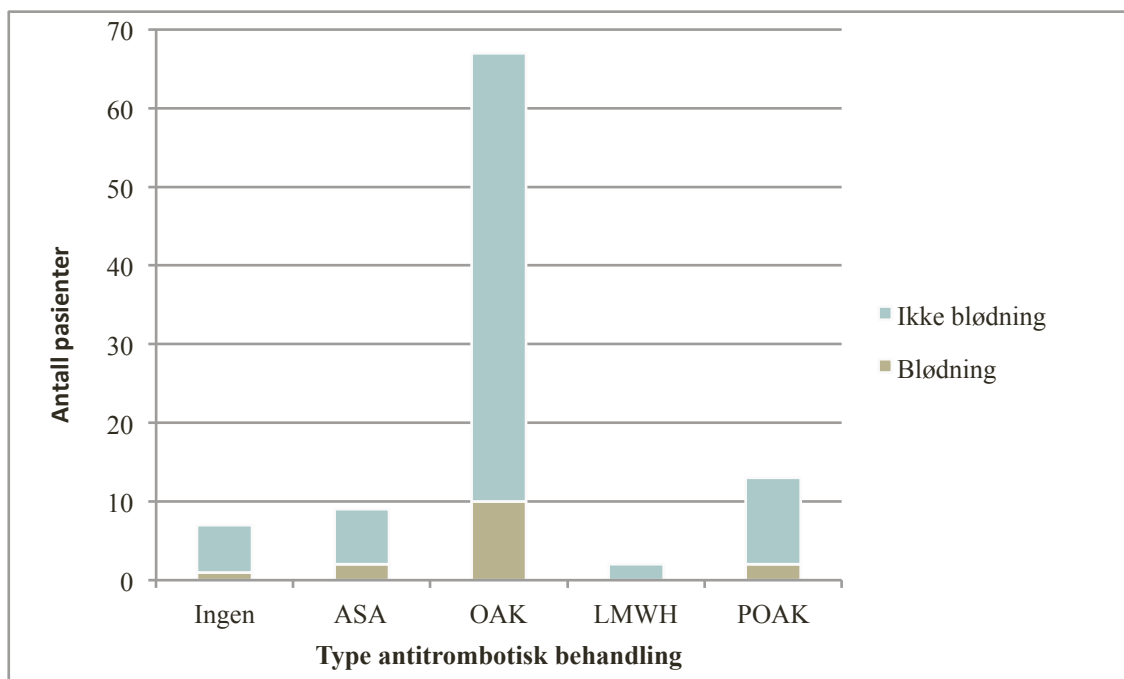
Det var også av interesse å se på ulike blødningskomplikasjoner i forhold til hvilken type antitrombotisk behandling pasienten var satt på. Disse funnene er oppsummert i figur 4. Hemorragisk slag ble kun sett hos de som stod på acetylsalisylsyre (ASA) og oral antikoagulasjon (OAK), mens annen blødning som blødning i gastrointestinal-tractus for eksempel også ble sett blant de som stod på oral antikoagulasjon bare i en periode (POAK), samt ett tilfelle blant de som ikke stod på antitrombotisk behandling. Ingen av de som stod på lavmolekylært heparin (LMWH) fikk blødningskomplikasjoner.

**Figur 4: Fordeling av ulike blødningskomplikasjoner**



I figur 5 ser vi andelen pasienter som fikk blødningskomplikasjoner av det totale antallet pasienter i hver gruppe. Det var totalt 9 (9,9%) pasienter som fikk acetylsalisylsyre, og 2 (22,2%) av disse fikk blødningskomplikasjoner, mens det var 67 (73,6%) pasienter som fikk livslang oral antikoagulasjon, og 10 (14,9%) av disse fikk blødningskomplikasjoner. Når vi brukte Fishers Kjikvadrattest på disse dataene for å se om det var en signifikant forskjell i forekomsten av blødningskomplikasjoner mellom de to pasientgruppene, fikk vi en p-verdi på 0,6272. Når vi la til de 2 som fikk blødningskomplikasjoner av de 13 som stod på OAK en periode, fikk vi en p-verdi på 0,6284 ved bruk av samme test.

**Figur 5: Andel pasienter med blødningskomplikasjoner**



## 6. Diskusjon

### 6.1 Umiddelbare effekter

I denne studien var elektrokonverteringen vellykket i 88 (89,8%) av tilfellene, lignende med funn fra andre studier [10, 21]. Dette er et godt resultat, og kan være et bevis for at det ved NLSH i Bodø har vært gode rutiner for henvisning til elektrokonvertering.

Selv om vi i denne studien ikke klarte å påvise klinisk signifikante prediktorer på vellykket elektrokonvertering, har andre studier klart å gjøre dette. Et eksempel er M. Blich og Y. Edoute, som i 2006 publiserte en artikkel i *International Journal of Cardiology* hvor de hadde gjort en lignende studie på 68 pasienter med persisterende eller kronisk atrieflimmer. De fant BMI >30 og hypertensjon å være uavhengige prediktorer for vellykket elektrokonvertering [10]. I vår studie var vekt og høyde bare oppgitt hos 76,5% av pasientene, noe som gjorde at vi fikk svært få pasienter hvor dette var oppgitt i gruppen ikke-vellykket elektrokonvertering. Dette kan forklare hvorfor våre funn ikke svarer helt med det andre studier har funnet. I vår studie ble det derimot observert en forskjell i forekomst av både hypertensjon og hjertesvikt mellom gruppene, men siden forskjellen ikke var statistisk signifikant kan vi heller ikke kalle disse prediktorer for vellykket konvertering.

Av andre observasjoner så vi flere tilfeller av koronarsykdom og perifer karsykdom blant pasientene som fikk vellykket konvertering (31,8% og 20% mot 11,4 og 0,0%), men dette kan ha sammenheng med at denne gruppen var mye større enn de få som ikke fikk vellykket konvertering.

Til tross for at varigheten var ukjent hos såpass mange ønsket vi allikevel å se om det var noen signifikant forskjell mellom gruppene i andel pasienter med kortvarig atrieflimmer før konvertering. Blant de med vellykket behandling var det 34 (38,6%) som hadde varighet under 48 timer, mens det blant de med mislykket behandling var bare 1 (10,0%). Dette tilsvarte en p-verdi på 0,06. Kanskje hadde vi klart å påvise en større, og dermed signifikant, forskjell dersom gruppene hadde vært større. Dette ville i så fall ikke vært et urimelig funn. En kan se for seg at en mer kortvarig flimmeraktivitet lettere lar seg konvertere til sinusrytme enn en flimmeraktivitet som har stått over flere dager og som dermed kanskje har ført til flere patofysiologiske forandringer i myocard og hjertets ledningssystem.

## 6.2 Langvarige effekter

### 6.2.1 Residiv

I 2010 Guidelines fra ESC oppgir de at blant annet alder, arytmiarighet før konvertering, redusert venstre ventrikkelfunksjon og koronarsykdom predisponerer for residiv [3]. En skulle derfor forvente å finne forskjeller mellom gruppen residiv og gruppen ikke-residiv når det gjelder disse faktorene. I vår atrieflimmerpopulasjonen fant vi en aldersforskjell på 3,6 år ( $P = 0,29$ ), og andelen som hadde en arytmiarighet  $< 48$  timer i vår studie var tilnærmet lik mellom gruppene. Ut fra vår atrieflimmerpopulasjon og våre definisjoner på arytmiarighet klarte vi ikke å påvise signifikante forskjeller her.

Årsaken til at det ble funnet en ikke-signifikant lavere EF blant de som ikke fikk residiv kan muligens forklares ut fra det faktum at EF bare var oppgitt i journalen til 7 (58,3%) av pasientene som ikke fikk residiv og 54 (62,8%) av de som fikk residiv. Kanskje ville vi fått en annen p-verdi dersom EF hadde vært oppgitt hos en større andel av pasientene. Det kan tenkes at de pasientene hvor EF ikke var notert hadde tilnærmet normal venstre ventrikkelfunksjon, og at EF derfor ikke var relevant å oppgi, og at en ved å oppgi EF på flere av pasientene derfor ville fått flere med høye EF verdier. Hvorfor det ble observert en større andel av hjertesvikt i gruppen som ikke residiverte er vanskelig å svare på, mest sannsynlig er dette resultatet også et bias på grunn av det lave antallet pasienter i denne gruppen. Det var også nevnt i 2010 Guidelines fra ESC at høyere hjerterytmmer øker risikoen for residiv [3]. Dette funnet kunne vi ikke bekrefte i denne studien.

Sook Kyoung Kim et al. gjorde i 2009 en lignende studie på totalt 81 pasienter, hvor de blant annet også så på kliniske prediktore for residiv etter elektrokonvertering. I vår studie residiverte 86 (87,8%) pasienter innen 5 år. De to overnevnte studiene fant en noe lavere residivrate enn dette, på henholdsvis 67% og 59,3% [10, 21], dog etter bare 1 års oppfølging. De fant også alder som en prediktor for residiv etter elektrokonvertering [10, 21], noe vi som sagt ikke klarte å bevise. På lik linje med vår studie klarte de ikke å finne signifikante forskjeller når det gjelder andre variable som kjønn, hypertensjon og hjertesvikt.

Det var også av interesse å se på om antall støt gitt ved første elektrokonvertering ville ha noe å si for om pasienten eventuelt senere ville residivere. Vi klarte derimot ikke å bevise dette som en faktor som predikerer vedlikeholdelse av sinusrytme i etterkant av elektrokonvertering.

Vi kunne derimot påvise én signifikant forskjell mellom gruppene residiv og ikke residiv. BMI var i gjennomsnitt  $27,68 \pm 5,06$  blant de som residiverte, mens den var hele  $31,69 \pm 6,18$  blant de som ikke gjorde det. Dette tilsvarte en p-verdi  $<0,05$ . Dette var et interessant funn, og kan muligens skyldes en tenkt høyere forekomst av KOLS/emfysem blant de med lav BMI, som er en kjent indirekte risikofaktor for utvikling av kronisk atrieflimmer [3]. En lignende, dog ikke-signifikant, observasjon ble gjort av Sook Kyoung Kim et al. De fant en BMI på i gjennomsnitt 1,3 lavere ( $P = 0,07$ ) blant de som residiverte [21].

### 6.2.2 Kronifisering

Generelt var forskjellene større når vi sammenlignet de som utviklet kronisk atrieflimmer med de som ikke gjorde det. Trolig skyldes dette en mer lik størrelse på gruppene. Charles R. Kerr, et al. har fra *The Canadian Registry of Atrial Fibrillation* studert progresjonen til kronisk atrieflimmer ved å følge 757 pasienter fra de fikk diagnostisert paroksysmal atrieflimmer i en median oppfølgingsperiode på 8 år. Etter 5 år hadde 169 pasienter (22,3%) utviklet kronisk atrieflimmer [23]. Vi fikk i vår studie et lignende resultat på 24,5% i en like lang periode. For øvrig fant de også at økende alder var assosiert med utvikling av kronisk atrieflimmer [23], og en skulle forvente å finne det samme i vår studie. I vår atrieflimmerpopulasjon var derimot de som ble kroniske i gjennomsnitt bare 2,5 år eldre ( $P = 0,34$ ) enn de som ikke ble kroniske.

Vi fant hjertesvikt og ejsjonsfraksjon å være prediktorer for utvikling av kronisk atrieflimmer. Dette resultatet var ikke uventet. Endret autonom tonus eller endret atrietrykk, samt strukturelle forandringer i myocard, som ofte ses ved hjertesvikt kan delvis forklare hvordan hjertesviktpasienter i utgangspunktet er predisponert for utvikling av atrieflimmer, og dermed også for vedlikeholdelse av arytmi.

I tillegg fant vi høyere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår blant de som ble kroniske ( $P <0,05$ ) og dette kan trolig tilskrives at mange av risikofaktorene som underbygger skåren også er kjente risikofaktorer for atrieflimmer. For øvrig fant vi at arytmiarighet  $> 48$  timer før første konvertering i femårsperioden ser ut til å predisponere for senere kronifisering av arytmi ( $P <0,05$ ), og dette er heller ikke et uventet funn. Det kan tenkes at dette skyldes større patofysiologiske forandringer i myocard og ledningssystemet på grunn av en lengrestående arytmi før konvertering.

Selv om det ble observert en større forekomst av både hypertensjon, koronarsykdom og diabetes mellitus blant de som utviklet kronisk atrieflimmer sammenlignet med de som ikke gjorde det, kunne vi ikke finne statistisk grunnlag for å kalle disse predisponerende faktorer for utvikling av kronisk atrieflimmer. Vi observert faktisk også en relativt større andel pasienter med perifer karsykdom blant de som ikke fikk kronisk atrieflimmer, men dette funnet var heller ikke statistisk signifikant.

### *6.2.3 Komplikasjoner*

I vår populasjon forekom følgende som antatte komplikasjoner til atrieflimmer eller antitrombotisk behandling: tromboembolisk slag, systemisk emboli, hemorragisk slag, annen blødning, pacemakerimplantasjon, død, hjertesvikt og hjerteinfarkt. Andre komplikasjoner til behandlingen av atrieflimmer, som amiodaroneutløst thyreoiditt og synstap, ble observert men ikke registrert.

Blødningskomplikasjoner utgjorde til sammen 31,9% av alle komplikasjonene som ble registrert, og ble observert hos hele 15 pasienter. Det var 11 pasienter som i løpet av femårsperioden utviklet hjertesvikt, altså var dette pasienter som ikke hadde kjent etablert hjertesvikt i 2008. Når vi ekskluderte de 19 vi visste hadde etablert hjertesvikt allerede i 2008, og ser hvor mange av de resterende som utviklet hjertesvikt, blir dette 11 av 79 (13,9%). Det er kjent at atrieflimmer og hjertesvikt ofte er sammenfallende tilstander, delvis fordi de deler risikofaktorer men også fordi de direkte kan predisponere for hverandre. Tap av atriekontraksjon fører til redusert slagvolum, forhøyede fylningstrykk og atrie-dilatasjon. Det er jo også kjent at samtidig høy og irregulær ventrikkelrytme reduserer ventrikkelenes evne til å fylle og tømme seg, og kan være en forklaring på hvorfor atrieflimmerpasienter i så stor grad utvikler hjertesvikt.

Den tredje vanligste komplikasjonen i denne studien var pacemakerimplantasjon, som utgjorde 19,1% av alle komplikasjonene. Det var 9 pasienter som fikk implantert pacemaker i løpet av femårsperioden, men av alle 98 i studien var det 4 som allerede hadde pacemaker i 2008. Tromboembolisk slag og systemiske embolier utgjorde til sammen 6,4% av alle komplikasjonene, og forekom hos bare hhv. 2 og 1 pasient. Dette kan tyde på at NLSH Bodø har gode rutiner på blant annet antitrombotisk behandling og transøsofagal ekko i forbindelse med elektrokonvertering.

### 6.3 Antitrombotisk behandling

Regelmessig skåring av  $CHA_2DS_2$ -VASc var ikke innført på denne tiden våre data er hentet fra. En kan derfor ikke sammenfatte disse funnene med dagens retningslinjer, som er nevnt i innledningen. Tidligere retningslinjer vektlegger også bruk av acetylsalisylsyre i større grad enn dagens retningslinjer ved lav risiko for slag [3]. Dagens retningslinjer anbefaler NOAK foran warfarin ved ikke-valvulær atrieflimmer, også hos de med  $CHA_2DS_2$ -VASc på 1. NOAK var heller ikke tatt mye i bruk denne tiden, og siden det kun ble observert bruk av dette hos et par pasienter i perioden, har vi ikke skilt mellom ulike typer oral antikoagulasjon i denne studien.

I gruppene hvor  $CHA_2DS_2$ -VASc-skår var over 1 skulle en forvente å finne at OAK var mest brukt, da det var dette som var eneste anbefalte antitrombotiske legemiddel også ifølge de gamle retningslinjene [3]. Vi så derimot at hele 6 pasienter med  $CHA_2DS_2$ -VASc-skår  $> 1$  kun fikk ASA, og 7 fikk OAK bare en periode. 2 pasienter fikk bare LMWH. Hos en av pasientene med  $CHA_2DS_2$ -VASc på 6 var warfarin kontraindisert grunnet levermetastaser og denne pasienten fikk derfor kun LMWH. Andre eventuelle årsaker til at oral antikoagulasjon var kontraindisert hos pasienter ble ikke registrert. HAS-BLED har derfor ikke blitt evaluert for hver pasient, slik at det blir vanskelig å si om det eventuelt har vært en underbehandling av pasienter med forhøyet slagrisiko.

Det ble derimot funnet at hele 20% av pasientene med en  $CHA_2DS_2$ -VASc-skår på 0 fikk oral antikoagulasjon, mens 10% fikk acetylsalisylsyre. Dette er altså pasienter som ifølge både eldre og nyere retningslinjer ikke skulle hatt antitrombotisk behandling [3, 6]. 30% fikk oral antikoagulasjon i en periode, og 40% av pasientene med en  $CHA_2DS_2$ -VASc-skår på 0 fikk ingen form for antitrombotisk behandling, og det kan dermed se ut som om kun disse totalt 70% ble behandlet etter retningslinjene.

På NLSH Bodø i tidsperioden 2008-2013 kan det altså se ut til at det har vært et lite overforbruk av antikoagulasjon blant pasienter som ikke var i risiko for tromboemboliske hendelser (vurdert nå til  $CHA_2DS_2$ -VASc på 0), mens en ser et lite underforbruk blant pasienter med høy risiko (skår  $> 1$ ) for tromboemboliske hendelser. Disse avvikene kan dog muligens relateres til eventuelle andre indikasjoner for antitrombotisk behandling, samt individuell blødningsrisiko, som ikke er evaluert i denne studien.



Vi ønsket også å sammenligne andelen som fikk blødningskomplikasjoner blant de som stod på acetylsalisylsyre og de som stod på oral antikoagulasjon. I følge nyere studier [6], som nevnt innledningsvis, skal det tilsynelatende være en relativt lik risiko for blødning ved disse behandlingsstrategiene. Når vi sammenlignet forekomsten av blødningskomplikasjoner hos de som fikk acetylsalisylsyre med de som i perioden ble satt på livslang oral antikoagulasjon eller oral antikoagulasjon en periode fant vi, ikke uventet, ingen signifikant forskjell.

#### **6.4 Styrker og svakheter ved studien**

Flere av våre resultater bekrefter noe som allerede er kjent i litteraturen, og dette ser jeg på som en styrke. I tillegg styrkes nok studien av at innhenting av all data er gjort av samme person, samt at det er gjort en nøyaktig gjennomgang av journaler, og ikke bare et registersøk.

Materialet i denne studien er såpass lite at det generelt er vanskelig å få signifikante funn i statistiske tester (type-II-feil). Når det i tillegg for flere pasienter manglet journalførte opplysninger om eksempelvis høyde, vekt, funn ved ekko cor og arytmiarighet før inntak, gjør dette at tallene i studien blir lave og sjansen for å få statistisk signifikante svar blir enda mindre. Dette er nok den største svakheten ved denne studien. I tillegg kan vi nok ikke se bort fra mulige prosesseringsfeil i forbindelse med manuell innhenting og analysering av data.

En annen usikkerhet er en mulig ufullstendig prosedyrekoding av elektrokonvertering. Eksempelvis hadde vi en pasient som hadde blitt konvertert to ganger i løpet av perioden, men hvorav bare den ene av disse var kodet. Dette tilfellet ble derfor bare ved en tilfeldighet plukket opp. Det skal også bemerkes at det var 6 pasienter som døde i løpet av perioden, alle av årsaker som kan knyttes til atrieflimmer. Disse pasientene ble ikke ekskludert fra studien, da vi heller valgte å registrere disse dødsfallene som en komplikasjon.

Studiens vurdering av antitrombotisk behandling begrenses spesielt av at det ved innhenting av data ikke er tatt hensyn til blødningsrisiko og eventuelle kontraindikasjoner eller andre indikasjoner for antitrombotisk behandling. Dersom jeg skulle gjort studien om igjen, ville jeg nok ha registrert også dette under datainnsamlingen.

## 7. Konklusjon

Elektrokonvertering av persisterende atrieflimmer er i de fleste tilfeller vellykket i seg selv, med en akseptabelt lav komplikasjonsrate, spesielt ved adekvat bruk av antitrombotisk profylakse. I tilfeller hvor en ikke kan korrigere eller reversere årsaken til arytmien, vil dog arytmien hos de fleste pasienter returnere.

I en femårsperiode vil i underkant av 1 av 4 utvikle kronisk atrieflimmer, hvor etablert hjertesvikt, risikofaktorer for slag og arytmiarighet  $> 48$  timer før forsøk på elektrokonvertering ser ut til å være prediktorer for dette. En bør fortsette å tilstrebe elektrokonvertering, der det er indikasjon for dette, så tidlig som mulig etter symptomdebut da dette ser ut til å kunne redusere risikoen for senere utvikling av kronisk atrieflimmer.

Vurdering i forhold til eventuell underbehandling av pasienter med høy risiko for slag ble vanskelig grunnet manglende informasjon om blant annet individuelle risikofaktorer for blødning. Vi observerte derimot en mulig liten overbehandling av pasienter uten risikofaktorer for slag. Totalt i denne atrieflimmerpopulasjonen var det hele 15,3% som fikk blødningskomplikasjoner, og av disse stod alle med unntak av en pasient på antitrombotisk behandling. Kanskje kunne noen av disse tilfellene vært unngått ved å gjøre en grundigere vurdering av pasientenes behov for slik behandling. Så selv om studien er svært liten kan vi ikke utelukke at det kan finnes et potensiale for forbedring når det gjelder evaluering av slagrisiko hos pasienter elektrokonvertert for persisterende atrieflimmer.

Videre studier ved NLSH Bodø bør gjøres, med et større materiale, for å se på kvaliteten av antitrombotisk behandling etter innføring av  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  som skåringssystem og sammenfatte dette med de nyeste retningslinjene for antitrombotisk behandling ved atrieflimmer, samt vurdere den kliniske bruken av NOAK i forhold til warfarin.

## 8. Øvrige tabeller

Tabell 7: Tabell over totale innsamlede data, n = 98

Kvinner, n (%)	28 (28,6)
Gjennomsnittlig alder (SD)	66,91 (10,95)
Gjennomsnittlig HR	104,70 (31,68)
Hypertensjon, n (%)	57 (58,2)
Oppgitt høyre og vekt, n (%)	75 (76,5)
Gjennomsnittlig BMI (SD)	28,17 (5,32)
Koronarsykdom, n (%)	30 (30,6)
Hjertesvikt, n (%)	19 (19,4)
Tidligere slag/TIA, n (%)	11 (11,2)
Perifer karsykdom, n (%)	10 (10,2)
Diabetes mellitus, n (%)	16 (16,3)
Gjennomsnittlig CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (SD)	2,68 (1,96)
· Skår = 0, n (%)	· 10 (10,2)
· Skår = 1, n (%)	· 23 (23,5)
· Skår = 2, n (%)	· 21 (21,4)
· Skår = 3, n (%)	· 13 (13,3)
· Skår = 4, n (%)	· 12 (12,2)
· Skår = 5, n (%)	· 8 (8,2)
· Skår = 6, n (%)	· 7 (7,1)
· Skår = 7, n (%)	· 3 (3,1)
· Skår = 8, n (%)	· 1 (1,0)
Oppgitt EF, n (%)	61 (62,2)
Gjennomsnittlig EF (SD)	52,64 (14,08)
Arytmivarighet < 48 timer, n (%)	35 (35,7)
Arytmivarighet 2-7 dager, n (%)	5 (5,1)
Arytmivarighet > 7 dager, n (%)	33 (33,7)
Ukjent arytmiarighet, n (%)	25 (25,5)
Per oral arytmibehandling, n (%)	90 (91,8)
· Betablokker, n (%)	· 71 (78,9)
· Ca-antagonist, n (%)	· 2 (2,2)
· Digitalis, n (%)	· 25 (27,8)
· Tambocor, n (%)	· 15 (16,7)
· Amiodarone, n (%)	· 26 (28,9)
· Sotacor, n (%)	· 9 (10,0)

Ytterligere EK i perioden, n (%)	58 (59,2)
· 1 ytterligere EK, n (%)	· 40 (69,0)
· > 1 ytterligere EK, n (%)	· 18 (31,0)
Tidligere elektrokonvertert, n (%)	49 (50,0)
· 1 tidligere EK, n (%)	· 15 (30,6)
· > 1 tidligere EK, n (%)	· 34 (69,4)
Fikk > 1 støt, n (%)	12 (12,2)
Vellykket elektrokonvertering, n (%)	88 (89,8)
Residiv ila. perioden, n (%)	86 (87,8)
Antall som fikk antitrombotisk behandling, n (%)	91 (92,9)
· Acetylsalisylsyre, n (%)	· 9 (9,9)
· Livslang oral antikoagulasjon, n (%)	· 67 (73,6)
· Lavmolekylært heparin, n (%)	· 2 (2,2)
· Oral antikoagulasjon en periode, n (%)	· 13 (14,3)
Antall som fikk komplikasjoner, n (%)	32 (32,7)
Antall registrerte komplikasjoner, n	47
· Tromboembolisk slag, n (%)	· 2 (4,3)
· Systemisk emboli, n (%)	· 1 (2,1)
· Hemorragisk slag, n (%)	· 4 (8,5)
· Annen blødning, n (%)	· 11 (23,4)
· Pacemaker, n (%)	· 9 (19,1)
· Død, n (%)	· 6 (12,8)
· Utviklet hjertesvikt ila perioden, n (%)	· 11 (23,4)
· Hjerteinfarkt, n (%)	· 3 (6,4)
Kroniske ila. perioden, n (%)	24 (24,5)
Tilbud om ablasjon ila. perioden, n (%)	26 (26,5)

## 9. Referanser

1. *Heart Illustration, Heart Disease* [cited 2015 01.05]; Available from: <http://www.healthcentral.com/heart-disease/cf/slideshows/5-things-know-about-cardioversion-atrial-fibrillation>.
2. Falk, R.H., *Atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2001. **344**(14): p. 1067-78.
3. European Heart Rhythm, A., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
4. *The Mayo Clinic; Mayo Foundation for Medical Education and Research*. [cited 2015 22.03]; Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/atrial-fibrillation/multimedia/img-20096412>.
5. Allesie, M.A., et al., *Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation*. Circulation, 2001. **103**(5): p. 769-77.
6. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. Europace, 2012. **14**(10): p. 1385-413.
7. Friberg, J., et al., *Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study)*. Am J Cardiol, 2003. **92**(12): p. 1419-23.
8. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. JAMA, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
9. Anfinson, O.-G., *Ikke-farmakologisk behandling av atrieflimmer*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2000. **120**(24): p. 2884-9.
10. Blich, M. and Y. Edoute, *Electrical cardioversion for persistent or chronic atrial fibrillation: outcome and clinical factors predicting short and long term success rate*. Int J Cardiol, 2006. **107**(3): p. 389-94.
11. Svein Færestrand, T.M.K., *Metodebok: Elektrokonvertering*. 2014, Hjerteforum: Legeforeningen.
12. Schotten, U., et al., *Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal*. Physiol Rev, 2011. **91**(1): p. 265-325.
13. Hart, R.G., L.A. Pearce, and M.I. Aguilar, *Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2007. **146**(12): p. 857-67.
14. Gage, B.F., et al., *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*. JAMA, 2001. **285**(22): p. 2864-70.
15. Lip, G.Y., et al., *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation*. Chest, 2010. **137**(2): p. 263-72.
16. Olesen, J.B., et al., *Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study*. BMJ, 2011. **342**: p. d124.
17. Hansen, M.L., et al., *Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy*. Europace, 2015. **17**(1): p. 18-23.

18. Gallagher, M.M., et al., *Emboic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(5): p. 926-33.
19. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey*. Chest, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
20. Anter, E., D.J. Callans, and D.G. Wyse, *Pharmacological and electrical conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm is worth the effort*. Circulation, 2009. **120**(14): p. 1436-43.
21. Kim, S.K., et al., *Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion*. Europace, 2009. **11**(12): p. 1632-8.
22. Alegret, J.M., et al., *Predictors of success and effect of biphasic energy on electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation*. Europace, 2007. **9**(10): p. 942-6.
23. Kerr, C.R., et al., *Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation*. Am Heart J, 2005. **149**(3): p. 489-96.