



# »Behandling af atrieflimren og atrieflagren«

*Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) nedsatte i foråret 2002 en rapportgruppe med det formål at redegøre for atrieflimren og atrieflagren med henblik på:*

- a) kvantitering af problemets omfang i Danmark,
- b) arytmiekanismer,
- c) terapirelevant klassifikation af atrieflimren og atrieflagren og
- d) rekommandationer vedrørende:
  - i) DC-konvertering (herunder indikationer),
  - ii) TEE-vejledt DC-konvertering versus traditionel forbehandling med antikoagulation,
  - iii) frekvensregulation versus rytmekontrol,
  - iv) fremgangsmåde ved indledning af antiarytmisk behandling og
  - v) værdi af serumkoncentrationsbestemmelser af antiarytmisk medicin.

Nyere non-farmakologiske behandlingsformer ønskes beskrevet hvad angår indikation og dokumentation af effekt. Der har været afholdt 4 møder i rapportgruppen.

## *Medlemmer af rapportgruppen:*

Overlæge *Axel Brandes*, Herning Centralsygehus, medicinsk afdeling  
Afdelingslæge *Xu Chen*, Rigshospitalet, kardiologisk afdeling  
Overlæge *Niels Gadsbøll*, HS Bispebjerg Hospital, kardiologisk klinik  
Overlæge *Peter Steen Hansen*, Skejby Sygehus, hjertemedicinsk afdeling (formand)  
1. reservelæge *Helen Høgh Petersen*, Rigshospitalet, kardiologisk afdeling  
Overlæge *Steen Pehrson*, KAS Gentofte, kardiologisk afdeling  
Overlæge *Erik Hertel Simonsen*, Odense Universitetshospital, kardiologisk afdeling  
Overlæge *Egon Toft*, Ålborg Sygehus, Århus Universitetshospitaler, kardiologisk afdeling og Institut for Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet

## Rapportens indhold

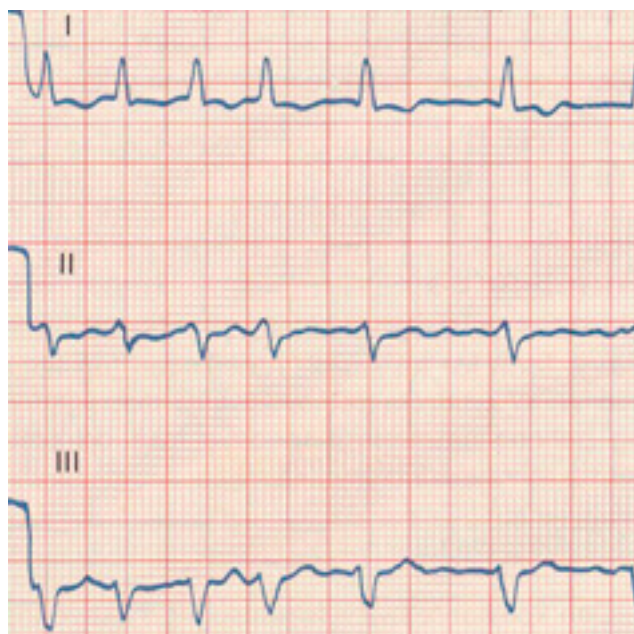
1. Definition . . . . .	3
2. Epidemiologi og prognose . . . . .	6
3. Patofysiologiske arytmekanismer . . . . .	6
4. Symptomatologi og komplikationer . . . . .	7
5. Terapirelevant klassifikation af atrieflimren og -flagren . . . . .	7
6. Klinisk evaluering af patienten med atrieflimren . . . . .	7
7. Behandling . . . . .	8
a. Frekvensregulering versus rytmekontrol . . . . .	8
b. Frekvensregulering . . . . .	9
c. Kardiovertering . . . . .	9
i. DC-konvertering . . . . .	9-10
ii. Medikamentel konvertering . . . . .	11
d. Vedligeholdelse af sinusrytme . . . . .	12
i. Specifikke antiarytmika . . . . .	12
ii. Valg af antiarytmikum . . . . .	13
iii. Kombinationsbehandling . . . . .	13
iv. Specielle patientkategorier . . . . .	13
v. Indledning af anti-arytmisk behandling og forholdsregler ved dosisændring . . . . .	14
vi. Værdi af serumkoncentrationsbestemmelser af anti-arytmika . . . . .	14
e. Non-farmakologisk behandling . . . . .	15
f. Forebyggelse af tromboemboli . . . . .	16
i. TEE-vejledt DC-konvertering versus traditionel koumarin forbehandling . . . . .	17
g. Specielle grupper . . . . .	
i. Postoperativ atrieflimren . . . . .	17
ii. AMI . . . . .	18
iii. WPW . . . . .	19
iv. Hyperthyroidisme . . . . .	19
v. Graviditet . . . . .	19
vi. Hypertrofisk kardiomyopati . . . . .	19
vii. Lungesygdom . . . . .	20
8. Referencer . . . . .	21

## Definition

**Atrieflimren** er en supraventrikulær takyarytmi karakteriseret ved ukoordinerede atriale depolariseringer og som konsekvens heraf ophævet mekanisk atrial funktion.

På EKG er P-takkerne erstattet af en »flimrelinie« bestående af hurtige oscillationer (frekvens 350-600 pr. minut), som varierer i størrelse, akse og frekvens. Samtidig ses et uregelmæssigt og ofte hurtigt ventrikulært respons, når atrioventrikulær overledningen er intakt (Figur 1). Regelmæssig QRS-frekvens under atrieflimren er dog mulig ved tilstedeværelse af AV-blok med nodal eller ventrikulær eskapaderytme (Figur 2). En meget hurtig uregelmæssig takykardi med breddeøgede QRS-komplekser tyder på overledning via en accessorisk ledningsbane (præexciteret atrieflimren, af og til benævnt »pseudoventrikulær takykardi«; Figur 3) eller underliggende, evt. intermitterende, grenblok (Figur 4).

**Atrieflagren** er en regelmæssig, makro-reentry takykardi oftest med en atrial frekvens over 240/min. Arytmien er sjældnere end atrieflimren. *Typisk atrieflagren* har sit substrat i højre atrium (1) og impulsudbredelsen foregår omkring trikuspidalannulus med konduktion gennem atrievæv begrænset fortil af inferiore del af tricuspidalannulus og bagtil af vena cava inferior ostiet (cavo-tricuspide isthmus). Retningen for impulsudbredelsen er oftest infero-superiort i septum og supero-inferiort i højre atriums laterelvæg (»mod uret«). Ca. 10% kan have impulsudbredelse i modsat retning (»med uret«). Impulsudbredelsen er grunden til EKG-mønsteret ved typisk flagren med negativt nettoareal af flagre-takkerne i II, III og aVF og positive i V1 hos de fleste (»mod uret« typisk flagren, Figur 5 A) og undtagelsesvist positivt nettoareal i II, III og aVF (»med uret« typisk flagren, Figur 5 B). *Atypisk atrieflagren* kan defineres som en intra-atrial makro-reentry takykardi med et EKG-mønster, der afviger fra det ovenfor beskrevne (1). Anatomisk kan atypisk atrieflagren have

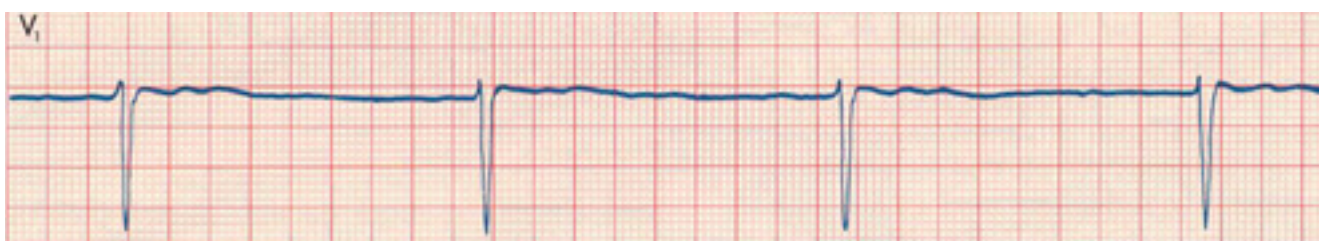


Figur 1. Atrieflimren

*Under atrieflimren ses smalle (<0,12 s) QRS-komplekser, som forekommer uregelmæssigt uden noget »system«. Der ses ingen P-takker, men derimod en grundlinie med større og mindre uregelmæssige oscillationer.*

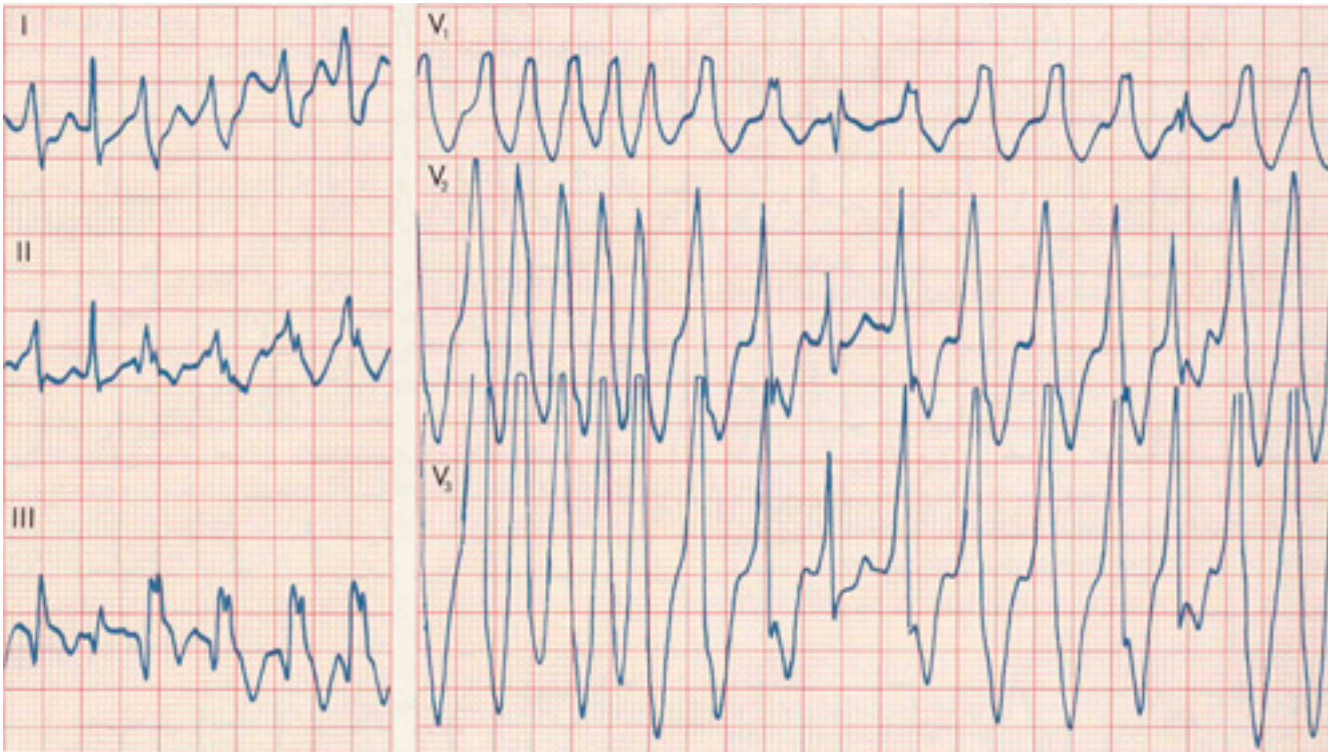
sit substrat i højre atrium, venstre atrium eller i atri-septum. Atypisk atrieflagren ses oftest hos patienter, der tidligere er hjerteopererede med atriale incisioner. Elektrokardiografisk kan atypisk atrieflagren være vanskelig at skelne fra atrieflimren, men mistanken skal vækkes, hvis der i flere afledninger findes P-takker med konstant akse og frekvens – men ofte med vekslende atrioventrikulær overledning.

Såvel *typisk* som *atypisk atrieflagren* kan være tilgængelige for kurativ radiofrekvens-ablationsbehandling.

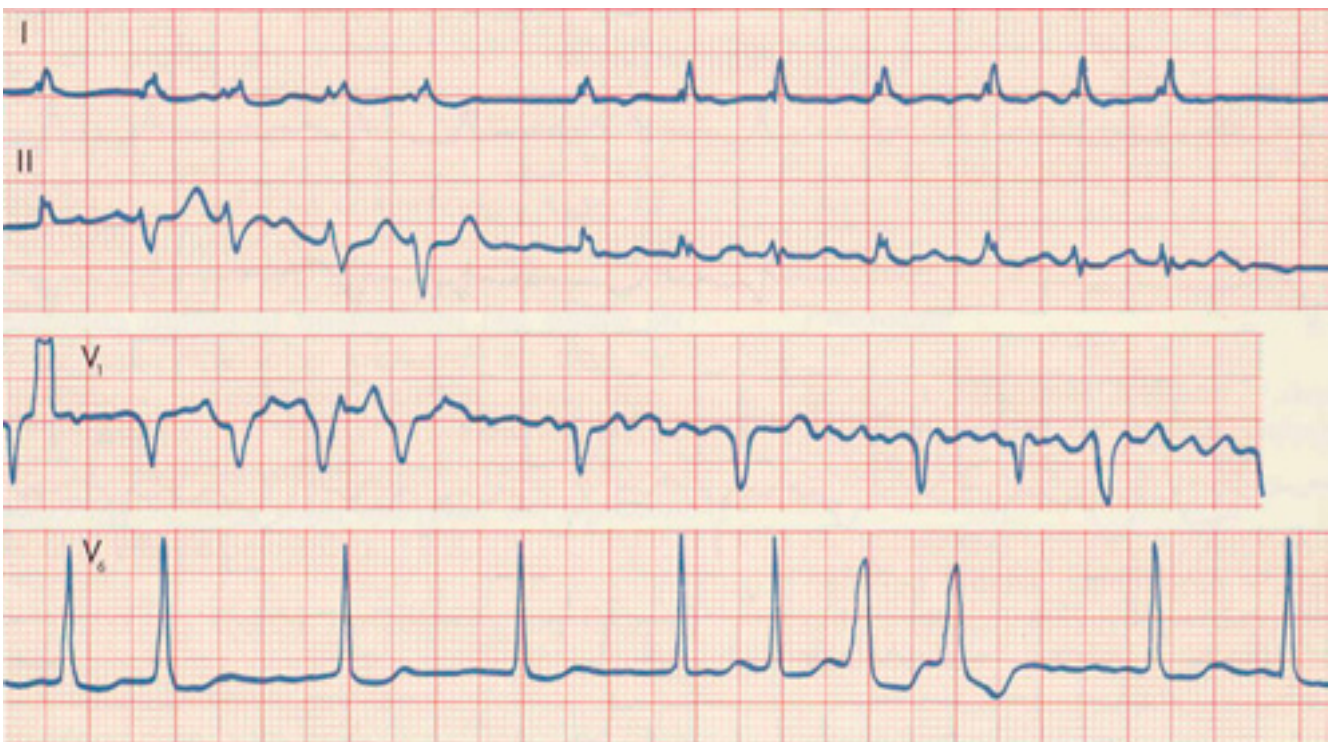


Figur 2. Atrieflimren med 3. grads AV-blok og nodal eskapaderytme

*Som i figur 1 ses en flimrelinie, men QRS-komplekserne optræder regelmæssigt: Nodal eskapaderytme ved 3. grads AV-blok.*



Figur 3. Præexciteret atrieflimren  
Helt uregelmæssigt og hurtigt (200-300/min) overledte QRS-komplekser, som er breddeøgede med varierende grad af præexcitation.



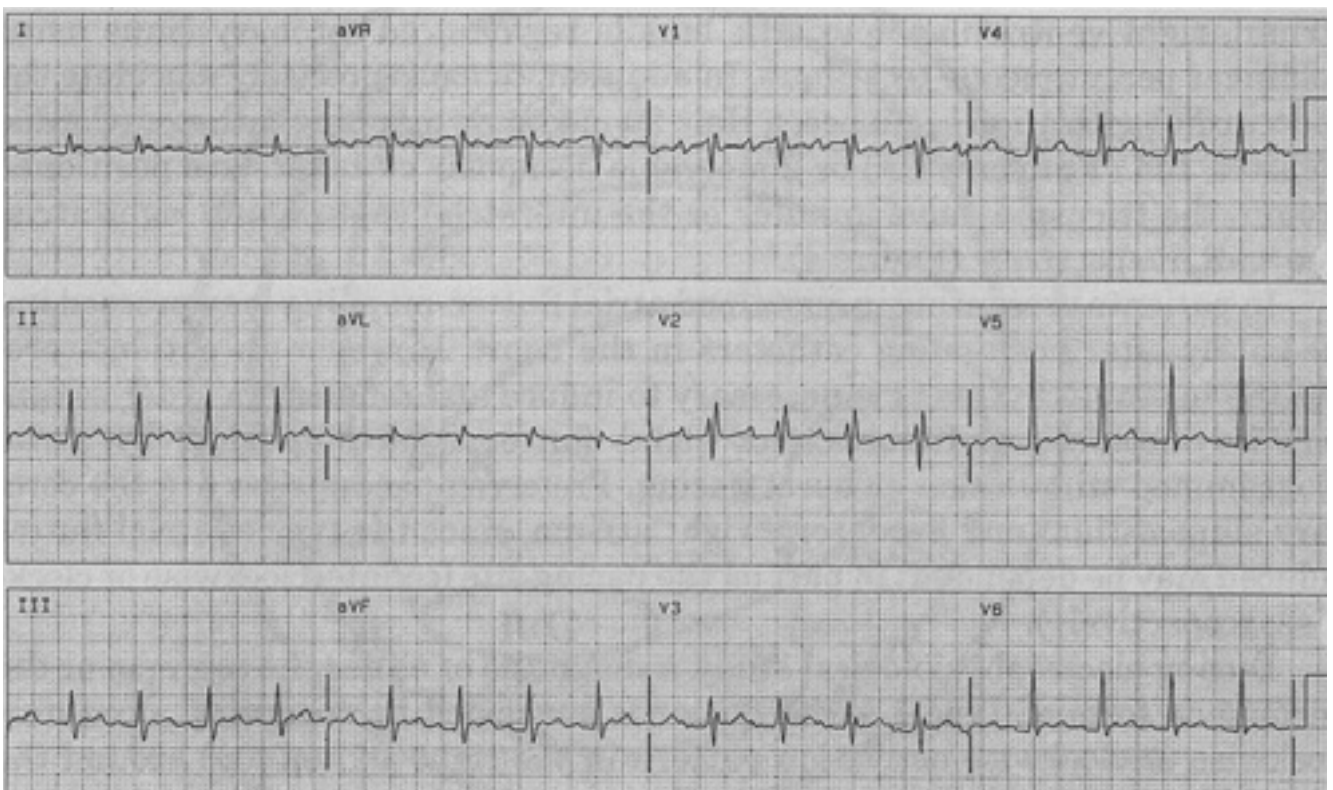
Figur 4. Atrieflimren med intermitterende grenblok  
Under atrieflimren ses korte »løb« af breddeøgede (>0,12 s) QRS-komplekser. Følgende taler for at det drejer sig om aberrant ventrikulær ledning (frekvens-betinget grenblok) fremfor ventrikulær takykardi:

- Moderat breddeøgning 0,12-0,16 s
- Den breddeøgede rytme er uregelmæssig
- QRS-konfigurationen er typisk for højresidigt eller venstresidigt grenblok

De breddeøgede slag ses ofte med et relativt kort koblingsinterval til det sidste smalle QRS-kompleks og et relativt langt koblingsinterval mellem de to foregående smalle QRS-komplekser (»lang-kort« sekvens - Ashman's fænomen).



Figur 5 A. Typisk »mod uret« atrieflagren



Figur 5 B. Typisk »med uret« atrieflagren.

## Epidemiologi og prognose

Prævalensen af atrieflimren stiger eksponentielt med alderen (2). I internationale tværsnitsundersøgelser er prævalensen mindre end 1% hos personer under 60 år og mere end 6% hos personer over 80 år (3-5). Atrieflimren er hyppigere hos mænd og hos patienter med hjerteinsufficiens, hjerteklaplidelse, hypertensio arterialis og diabetes mellitus (6). Hypertensio arterialis er til stede hos ca. halvdelen af patienter med atrieflimren. Ved hjertesvigt og NYHA klasse IV har ca. 50% atrieflimren (6). Tyve til femogtyve procent af patienter indlagt med hjertesvigt har atrieflimren.

Atrieflimren uden anden kardiovaskulær sygdom - 'lone atrial fibrillation' - er i populationsstudier fundet at udgøre mindre end 12% af tilfældene (4,7,8), mens højere prævalens er rapporteret i sygehushospitaler.

I Danmark er prævalensen af atrieflimren i befolkningen stigende. Denne stigning er mest markant for mænd, hvor der er iagttaget en mere end fordobling i perioden fra 1976 til 1994, mens kvinders prævalens af atrieflimren var uforandret (9).

Den årlige incidens er mindre end 0,1% for personer under 40 år, mens den er af størrelsesordenen 1,5% for kvinder og 2% for mænd over 80 år (10-12). Den årlige incidens af hospitalsdiagnosen atrieflimren har vist en stigning i Danmark på 50-100% fra 1970erne til 1990erne (13). I 1999 var 13.976 hospitalsindlæggelser primært på diagnoserne atrieflimren og -flagren. Heraf var 6.795 førstegangsindlæggelser (14).

Atrieflimren er associeret med en overdødelighed primært hos patienter med underliggende kardiovaskulær sygdom (13, 15-18). Frost et al. (13) fandt i en undersøgelse af patienter registreret i Landspatientregistret under diagnosen atrieflimren en relativ dødsrisiko på 2 til 8 i forhold til baggrundsbefolkningen. Lignende resultater er tidligere fundet af Godtfredsen (19). Det ser ud til at overdødeligheden specielt er dominerende kort efter diagnosticeringen af atrieflimren (13).

## Patofysiologiske arytmi mekanismer

### Atriale faktorer

Patienter med paroxysk og specielt kronisk atrieflimren har ofte forstørrede atrier - især forstørrelse af venstre atrium. Hvorvidt dette er en årsag til eller en følge af atrieflimren er dårligt belyst (20, 21). Histologiske undersøgelser af atrievæv fra patienter med atrieflimren har vist øget fibrose og muskelfiberhypertrofi sammenlignet med patienter uden atrieflimren (22, 23). Hvorvidt fx inflammation (myokarditis) eller aflejrings sygdom (amyloidose, sarkoidose, hæmokromatose) spiller en ætiologisk rolle er uafklaret. Hyppigt kan man imidlertid ikke påvise nogen underliggende anatomisk afvigelse.

### Ventrikulære faktorer

Fællesnævner for mange af de tilstande, der disponerer til atrieflimren er diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel (fx hypertensio arterialis, diabetes mellitus,

alder, hjerteklaplidelse). En nylig retrospektiv opgørelse fra Mayo klinikken (24) konkluderer at diastolisk dysfunktion er prædikator for senere forekomst af atrieflimren. En mulig patofysiologisk sammenhæng kunne være, at den vanskeliggjorte fyldning af venstre ventrikel medfører en øget tryk/volumen belastning af venstre atriums muskulatur med dilatation til følge. Denne påvirkning kan tænkes dels at være årsag til degenerative forandringer i atriemuskulaturen med øget hypertrofi og fibrose, dels at give anledning til øget tendens til atrial ekstrasystoli og understreger nødvendigheden af at optimere behandlingen af de tilgrundliggende faktorer sideløbende med behandling af patientens atrieflimren som sådan.

## Elektrofysiologiske mekanismer

Atrieflimren er afhængig af et substrat (atrievæv), der er i stand til at vedligeholde atrieflimren (f.eks. på grund af fibrose og uensartet konduktion) og kan elektrofysiologisk karakteriseres ved re-entry impulser, der skifter i tid og sted i både antal og anatomisk lokalisation. Disse re-entry impulser kræver en udløsende hændelse (»trigger«) som kan være én eller flere ekstrasystoler på et kritisk tidspunkt i atrievævet depolarisering/repolariseringssekvens. Der er holdepunkter for, at disse initierende atriale ekstrasystoler ofte udgår fra atrievæv i områder med atriovenøs overgang (f.eks. lungevene/venstre atrium, v. cava superior/højre atrium, sinus coronarius/højre atrium) (25). Antallet af re-entry impulser på et givet tidspunkt afhænger af atrievævet rekfraktærperioder, atriemasse, konduktionshastigheder og anatomiske (fibrose) eller funktionelle områder med konduktionsblok.

Der er holdepunkter for at atriemuskulaturen under atrieflimren ændrer elektrofysiologiske karakteristika: progressiv forkortning af atriale effektive refraktærperioder og tab af evnen til at tilpasse refraktærtiderne til frekvensen. Disse ændringer tenderer til yderligere at facilitere atrieflimren. Dette fænomen har ført til begrebet: »atrial fibrillation begets atrial fibrillation« - »atrieflimren avler atrieflimren« - og kan være et argument for hurtig DC-konvertering af atrieflimren, hvis chancen for opretholdelse af sinusrytme skal optimeres (18).

Hos nogle (få) patienter provokeres anfald af atrieflimren af øget vagus aktivitet og ses da typisk under søvn eller efter måltider. Hos andre (ligeledes få) ses paroxysmer associeret med øget katekolaminspejl i forbindelse med fysisk aktivitet (sport), emotionelt stress eller i forbindelse med kirurgisk stress.

Den ene eller den anden af ovennævnte mekanismer kan dominere hos en given patient, men det typiske er at måden og omstændighederne for start på atrieflimren ændrer sig over tid og fra episode til episode.

Andre takykardier kan degenerere til atrieflimren

(atrieflagren, fokal atrial takykardi, AV-nodal re-entry takykardi, atrioventrikulær takykardi (WPW eller »skjult« WPW)). Sådanne tilgrundliggende takykardier er vigtige at erkende, da de er tilgængelige for effektiv behandling med radiofrekvensablation.

## Symptomatologi og komplikationer

*Symptomerne* på atrieflimren varierer fra patient til patient og kan for den enkelte patient desuden variere fra dag til dag. Almindelige symptomer er palpitationer, bryst smerter, dyspnø, træthed, svimmelhed eller synkope (6). Disse symptomer kan til dels forklares ved tabet af den atrioventrikulære synkroni og den uregelmæssige og ofte hurtige hjerterytme (26-29).

## Komplikationer

*Tromboemboliske* tilfælde er de hyppigste og alvorligste komplikationer hos patienter med atrieflimren. Det formodes, at embolierne opstår i venstre atriums aurikel på grund af atriernes manglende kontraktion, men de patofysiologiske forhold er ufuldstændigt forstået (30). Opgørelser fra Landspatientregistret har vist at patienter indlagt med atrieflimren har en incidens af cerebralt insult på ca. 1% pr personår for de yngste patienter og på ca. 5% pr personår for de ældste patienter (31).

Hos patienter udskrevet med diagnosen atrieflimren i Landspatientregistret fandtes en relativ risiko på ca. 2,5 for begge køn for senere indlæggelse med cerebrovaskulær tromboembolisk komplikation sammenlignet med baggrundsbefolkningen (31). Risiko for perifere embolier fandtes øget med en faktor ca. 4 for mænd og knap 6 for kvinder (32).

Ved en forhøjet gennemsnitlig hjerterefrekvens er der risiko for udvikling af tiltagende svækkelse af venstre ventrikels pumpefunktion - *takykardiinduceret kardiomyopati* (26, 27). Venstre ventrikels funktion genvindes og den kardiomyopatiske proces reverteres i løbet af uger til måneder, når rytmen normaliseres eller frekvensen reguleres tilfredsstillende (26,27).

I de sidste år er der fremkommet flere rapporter, som beskriver en association mellem atrieflimren og demens eller kognitiv dysfunktion (33-35). Den patofysiologiske mekanisme bag denne association er ikke klarlagt.

## Klassifikation af atrieflimren

Patienter med atrieflimren udgør en heterogen patientgruppe og intet klassifikationssystem kan beskrive alle aspekter af tilstanden hos den enkelte patient. Varigheden af en episode af atrieflimren og det tidsmæssige forløb af eventuelle tidligere episoder vil næsten altid indgå i valget af terapeutisk strategi og er baggrunden for »3-P« klassifikationen af atrieflimren (6, 36):

**Paroksysatisk:** *Tilfælde med selvlimiterende episoder af atrieflimren*

**Persisterende:** *Atrieflimren der ikke terminerer spontant, og hvor medikamentel eller elektrisk intervention er påkrævet for at genetablere sinusrytme*  
**Permanent:** *Tilfælde hvor medikamentel eller elektrisk DC-konvertering har været virkningsløs eller hvor patient eller læge ikke mener DC-konvertering skal forsøges.*

Herudover bør man skelne mellem patienter med *førstegangstilfælde* af atrieflimren og patienter med *gentagne* episoder.

Det er ikke altid muligt at klassificere den enkelte patient indenfor rammerne af »3 P-klassifikationen«. Første gang en patient præsenterer sig med atrieflimren kan episoden terminere spontant eller den kan kræve medikamentel eller elektrisk intervention. Mange patienter med paroksysatisk eller persisterende atrieflimren vil desuden med tiden udvikle permanent atrieflimren.

Selv om det ofte er varigheden og det tidsmæssige forløb af atrieflimren, der har størst betydning for behandlingsvalg, er det i visse tilfælde den tilgrundliggende lidelse eller udløsende årsag som vejer tungest. I karakteristikkene af den enkelte patient er det vigtigt, at andre beskrivende termer inddrages, herunder om der er tegn på samtidig sygdom (hypertension, iskæmisk hjertelidelse, klapfejl mm.) og om den aktuelle episode er opstået spontant (primær atrieflimren) eller som følge af thyreotoxikose, pneumoni, operation m.m. (sekundær atrieflimren). Endvidere er det vigtigt at få klarlagt om det drejer sig om debut af atrieflimren eller der er tale om tilbagevendende tilfælde.

Tidligere skelnede man ofte mellem paroksysatisk og kronisk atrieflimren, men patienter med gentagne paroxysmer har en kronisk tilstand, der ofte kræver daglig medicinering og paroksysatisk atrieflimren bør opfattes som en kronisk lidelse.

## Klinisk evaluering af patienten

Den basale udredning omfatter anamnese, klinisk undersøgelse, EKG-dokumentation, transtorakal ekkokardiografi og TSH samt efter behov andre laboratorieundersøgelser og røntgen af thorax.

Formålet er at fastslå diagnosen og at karakterisere arytmi-mønstre og symptomatologi samt at diagnosticere - en ofte tilstedeværende - associeret kardiovaskulær sygdom som arteriel hypertension, hjerteklapsygdom eller iskæmisk hjertesygdom. Det er væsentligt at vurdere tilstedeværelse af andre komplicerende sygdomme (fx hjerteinsufficiens, lungelidelse), idet denne vurdering ofte vil influere på valg af behandling. Især vil valget mellem at stile mod opretholdelse af sinusrytme kontra frekvensregulering bero på alle de nævnte forhold. Da det i stigende grad bliver klart at dette valg og dermed rådgivningen af patienten bør ske på et meget individuelt grundlag er en nøje karakteristik af symptomernes sværhedsgrad og hyppighed afgørende.

Diagnosen stilles sikrest med et 12-afledningers EKG, der tillader den bedst mulige vurdering af atrieaktiviteten, men kan i tilfælde af paroksysisk atrieflimren ske ved hjælp af Holtermonitorering eller event recorder. De sidstnævnte metoder kan være værdifulde til registrering af arytmien start med henblik på om der foreligger en særlig udløsende mekanisme, fx atrieflagren, regelmæssig supraventrikulær takykardi eller øget atrial ekstrasystoli. Holtermonitorering eller anden kontinuerlig EKG-overvågning er anvendelig ved mistanke om sinusknudedysfunktion og i udvalgte tilfælde til vurdering af hjertefrekvenskontrollen.

#### *Transøsofageal ekkokardiografi*

Udføres på sædvanligt accepterede indikationer (lav tærskel) samt i tilfælde, hvor elektiv DC-konvertering overvejes hos ikke-sufficent antikoagulerede patienter med varighed af atrieflimren over 48 timer (se afsnit om antikoagulation).

## Behandling

### *Frekvensregulering versus rytmekontrol*

Hos patienter med paroksysisk eller persisterende atrieflimren kan man vælge mellem to behandlingsstrategier: *rytmekontrol* eller *frekvensregulering* (6).

*Rytmekontrol* sigter mod opretholdelse af sinusrytme ved anvendelse af egentlig antiarytmisk behandling, evt. forudgået af DC-konvertering medens formålet med *frekvensregulering* alene er at undgå uhensigtsmæssig takykardi under atrieflimren.

Hidtil har den fremherskende opfattelse været at opretholdelse af sinusrytme bør tilstræbes for at opnå symptomlindring, modvirke påvirkning af venstre ventrikel-funktion og reducere embolirisiko. Derimod har frekvensregulering været betragtet som et mindre tilfredsstillende alternativ og er især anvendt såfremt rytmekontrollen svigtede. Imidlertid er sinusrytme efter 1 års observation kun opretholdt hos ca. 30% efter forudgående DC-konvertering med mindre der gives antiarytmika (6). Selv ved successiv anvendelse af gængse antiarytmika som sotalol eller propafenon samt i udvalgte tilfælde amiodaron, vil maksimalt 60% være i stabil sinusrytme efter 1 år (6).

Den stigende opmærksomhed på hyppigheden af bivirkninger under egentlig antiarytmisk behandling, herunder livstruende proarytmi, har øget interessen for at sammenligne de to strategier, idet frekvensregulering kan foretages med midler, der ikke i samme grad er behæftet med bivirkninger og som i flere tilfælde er vist at have en gunstig effekt hos en række patienter med forskellige hjertesygdomme.

Det skal understreges at en meget væsentlig overvejelse for alle patienter er stillingtagen til indikationen for permanent antikoagulationsbehandling.

## Studier, der sammenligner de to strategier

*The Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation Study (PIAF)* (37) randomiserede 252 patienter med persisterende symptomatisk atrieflimren til frekvensregulering (primært med diltiazem) eller forsøg på rytmekontrol med amiodaron. Selvom ca. 60% af amiodaronbehandlede var i sinusrytme efter 3-12 måneder mod kun 5-10% i frekvenskontrolgruppen påvistes ingen forskel mellem grupperne med hensyn til atrieflimrenrelaterede symptomer (palpitationer, dyspnoe, svimmelhed) eller livskvalitet. Undersøgelsen fandt ingen væsentlige fordele ved rytmekontrolprincippet og konkluderer at behandlingsstrategien bør baseres på en individuel vurdering af den enkelte patient.

I *RACE-studiet* (38) blev 522 patienter med *persisterende* atrieflimren randomiseret til frekvensregulering (med digoxin, Ca-antagonist og betablokker alene eller i kombination) eller rytmekontrol (DC-konvertering efterfulgt af behandling med sotalol, propafenon/tamboacor eller som sidste alternativ amiodaron). Endepunktet var en kombination af kardiovaskulær død, udvikling af hjerteinsufficiens, tromboemboliske episoder, behov for pacemakerbehandling, blødning og alvorlige bivirkninger til de anvendte antiarytmika. Der fandtes ingen signifikant forskel mellem de to grupper, men en tendens til fordel for frekvenskontrolgruppen. Efter en gennemsnitlig observationstid på 2,3 år var hyppigheden af sinusrytme 39% i rytmekontrolgruppen mod 10% i frekvenskontrolgruppen. Det konkluderes, at hos patienter med persisterende atrieflimren efter tidligere DC-konverteringsforsøg er frekvenskontrol et ligeværdigt alternativ til rytmekontrol med en tendens til færre bivirkninger.

*AFFIRM-studiet* (39) inkluderede 4060 patienter med *paroxysmal* eller *permanent* atrieflimren. Primært endepunkt var total mortalitet. Hyppigheden af sinusrytme efter 5 års observation var 63% og 35% i henholdsvis rytmekontrol- og frekvenskontrolgruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i total mortalitet mellem grupperne, men en tendens til flere dødsfald i rytmekontrolgruppen ( $p=0,08$ ). Der var signifikant flere hospitaliseringer i rytmekontrolgruppen. Det konkluderes, at rytmekontrol ikke er frekvenskontrol overlegen med hensyn til overlevelse og at frekvenskontrol har potentielle fordele.

### *Tromboemboliske komplikationer*

I PIAF-studiet (37) blev AK-behandling tilrådet alle, men der er ingen oplysninger om forekomsten af tromboemboli. I RACE-studiet (38) blev AK-behandling tilrådet i frekvenskontrolgruppen, men kunne ophøre i rytmekontrolgruppen efter en måned, hvis patienterne var i stabil sinusrytme. Tromboemboliske komplikationer blev observeret hos 35 patienter – heraf 21 i rytmekontrolgruppen. Niogtyve ud af de 35 patienter var enten ikke antikoagulerede eller ikke i adækvat INR-niveau.



I AFFIRM-studiet (39) var hyppigheden af tromboemboliske komplikationer ca. 1% per år og ens i de to grupper. Ud af 157 tilfælde med iskæmisk stroke indtraf 113 hos patienter, der ikke var i AK-behandling eller havde INR under 2.0.

Det konkluderes, at alle patienter med paroksysk eller persisterende atrieflimren og samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer for tromboemboli bør have antikoagulationsbehandling.

## Anbefalinger

*Frekvensregulering bør være det primære behandlingsprincip til størsteparten af patienter med paroksysk eller persisterende atrieflimren.*

*Forsøg på rytmekontrol er primært indiceret hos patienter med paroksysk eller persisterende atrieflimren og sværere symptomer trods forsøg på frekvensregulering. Forsøg på rytmekontrol overvejes især hos patienter med førstegangstilfælde af atrieflimren, uanset symptomatologi.*

*Kronisk antikoagulationsbehandling tilrådes hos patienter med paroksysk og persisterende atrieflimren ved samtidig forekomst af andre risikofaktorer for tromboemboli.*

## Frekvensregulering

*Frekvensregulerende behandling gives til alle patienter med atrieflimren og hurtig ventrikelaktion, med mindre patienten er hæmodynamisk påvirket i en grad, der indikerer akut DC-konvertering. Behandlingens formål er at reducere patienternes symptomer. Derudover vil denne behandling kunne forebygge den såkaldte takykardiomyopati, der kan opstå ved langvarig hurtig ventrikelfrekvens.*

Selvom litteraturen ikke giver grundlag for nøjagtig at fastlægge en optimal frekvensregulering sigter man erfaringsmæssigt mod en frekvens < 90/min i hvile og < 110/min ved let til moderat fysisk aktivitet (6). En god frekvenskontrol i hvile er *ikke* ensbetydende med en tilstrækkelig frekvenskontrol under fysisk aktivitet. Ved fortsatte symptomer bør patienterne derfor vurderes under fysisk aktivitet såsom hurtig gang i jævnt terræn eller trappegang. I enkelte tilfælde kan der være behov for supplerende Holter-monitorering og/eller arbejds-EKG.

### Digoxin

Til akut behandling af symptomgivende atrieflimren med hurtig ventrikelaktion kan anvendes intravenøs digoxinmætning. Virkningen indtræder efter 1 til 2 timer med maksimaleffekt efter 6 til 12 timer (40,41). Virkningsmekanismen er en øget vagusaktivitet.

Ved beskedne symptomer eller hos asymptomatiske patienter kan der gives peroral mætningsdosis.

En række andre stoffer øger S-digoxin, bl.a. verapamil, diltiazem, amiodaron, spironolacton og propafenon.

Digoxin er især effektivt til frekvensregulering i hvile, men i mindre grad ved fysisk belastning (42), hvorfor det ofte bør erstattes eller suppleres med betablokker eller calciumantagonist. Hos ældre, relativt immobile patienter, kan man ofte behandle alene med digoxin.

### Selektive betablokkere

Intravenøs indgift af betablokkere som akut behandling af atrieflimren med hurtig ventrikelaktion er effektivt, men er kontraindiceret ved truende eller manifest hjerteinsufficiens og skal gives med forsigtighed hos patienter med nedsat pumpefunktion af venstre ventrikel.

Ved permanent peroral behandling opnås en god frekvensregulering både i hvile og ved fysisk aktivitet (42). Kombination med digoxin giver muligvis en bedre frekvensregulering end kombination af digoxin og calciumantagonist eller digoxin alene (43).

### Non-dihydropyridin calciumantagonister

Intravenøs indgift som akut behandling af atrieflimren med hurtig ventrikelaktion bør baseres på tilsvarende forsigtighedsbetragtninger som nævnt for betablokkere. Hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom vælges non-dihydropyridin calciumantagonister frem for betablokkere (6).

Verapamil og diltiazem medfører en god frekvensregulering både i hvile og ved fysisk belastning i forhold til placebo (42).

### Amiodaron

I udvalgte tilfælde – hyppigst hos hjertesvigtpatienter og ved postoperativ atrieflimren – kan amiodaron gives med henblik på frekvenskontrol. Effekten er forholdsvis langsomt indsættende.

## Anbefalinger

*Ved akut hæmodynamisk påvirkning på grund af atrieflimren stiles mod DC-konvertering.*

*Digoxin er førstevalgspræparat til akut frekvensregulering.*

*Betablokkere eller non-dihydropyridin calciumantagonister kan anvendes med forsigtighed som frekvensregulering i den akutte fase.*

*Amiodaron kan med fordel anvendes hos patienter med manifest eller incipient hjertesvigt og hos udvalgte patienter med atrieflimren i det postoperative forløb efter hjerte- eller anden kirurgi.*

*Betablokkere eller non-dihydropyridin calciumantagonister, eventuelt i kombination med digoxin, anvendes ved kronisk frekvensregulerende behandling af paroksysk og persisterende atrieflimren.*

## Kardiovertering

*DC-konvertering er den mest effektive metode til at*

afbryde atrieflimren og dermed genoprette sinusrytme. Som beskrevet i 1962 af Bernhard Lown og medarbejdere (44) kan dette opnås ved at afgive et elektrisk stød mellem to elektroder anbragt på thorax overflade, således at atrierne befinder sig i strømfeltet mellem den negative og positive elektrode. Venstre atrium ligger posterioert i forhold til højre atrium hvilket forklarer, at en antero-posterior elektrodeplacering i reglen er mere effektiv end den til defibrillering af ventrikelflimren anvendte antero-laterale elektrodeplacering (45).

Det har tidligere været rekommanderet at anvende en initial elektrisk energi på 100 J og herefter øge til 200 J og 360 J. Med 100 J opnås imidlertid kun omslag til sinusrytme hos et fåtal af patienterne og en trinvis 100 J-200 J-360 J protokol resulterer hos uselektrede patienter med arytmiarighed > 48 timer i flere stød og væsentligt højere akkumuleret energi end en protokol, der anvender 360 J ( evt gentaget) som initiale energi (46-51). Hos små personer med lav kropsvægt og formodet lav transthorakal impedans og hos patienter med arytmiarighed < 48 timer kan anvendes 200 J i første stød. Patienter med typisk atrieflagen kan ofte kardioverteres med endnu lavere energier (52).

Strømstødet skal altid R-taks synkroniseres med patientens egenrytme for at sikre, at den elektriske impuls ikke falder i den vulnerable fase af hjertecyklus. I stødøjeblikket - under ekspiration - kan hudmodstand og transthorakal diameter og impedans reduceres ved at presse elektroderne hårdt mod thoraxvæggen (53). Det vides imidlertid ikke om håndholdte elektroder resulterer i højere konverteringsrate end brugen af adhesive elektroder. For at reducere risikoen for myokardiepåvirkning, bør der altid gå mindst 1 minut mellem 2 konsekutive stød.

Det elektriske stød medfører en forbigående reduktion i den thorakale impedans, der øger chancen for omslag til sinusrytme ved et efterfølgende stød (47). Dette betyder bl.a. at et ineffektivt stød på 360 J kan resultere i sinusrytme, hvis det gentages. I en dansk undersøgelse øgedes DC-konverteringsraten fra 48% ved første stød med 360 J til 67% i andet forsøg med 360 J (48). Herudover er der tale om en sandsynlighedsproces, hvilket indebærer at stød nr. 2 kan medføre konvertering, selv om det første stød har fejlet.

Succesraten ved ekstern DC-konvertering varierer fra 65% til 90% og er afhængig af en række kliniske faktorer (46, 55, 56). Patienter med kort arytmiarighed (dage) har størst sandsynlighed for omslag til sinusrytme har og varigheden af atrieflimren på DC-konverteringstidspunktet er den enkeltfaktor, der er mest bestemmende for, om der opnås sinusrytme. Mangeårig atrieflimren udelukker dog ikke succesfuld DC-konvertering (Dahlin et al, in press). Den transthorakale impedans er bestemmende for intensiteten af den elektriske flux gennem atrierne i stødøjeblikket, hvorfor det ofte er vanskeligere at konvertere kraftige eller store personer. Venstre atriums størrelse er ligeledes af betydning for opnåelse af sinusrytme, men med det aftagende antal patienter med reumatisk mitrallidelse er venstre atriums størrelse sjældent den afgørende faktor.

*Monofasisk vs bifasisk DC-shock:* Traditionelle defibrillatorer afgiver en monofasisk elektrisk impuls. Indenfor de seneste år er der markedsført defibrillatorer med bifasisk strømstød. Det har vist sig, at bifasiske defibrillatorer - for samme afgivne energimængde - er mere effektive til at DC-konvertere atrieflimren (57, 58). I en randomiseret undersøgelse hvor patienterne blev stødt med 150 J konverterede 86% af patienterne, der fik et bifasisk sammenholdt med 51% af patienterne, der fik et monofasisk shock (58). Nye undersøgelser har yderligere dokumenteret, at DC-konvertering med bifasisk shock er mere effektivt, kræver færre stød og mindre anvendt elektrisk energi og medfører færre hudforbrændinger end ved monofasiske shock (59). Det er ikke afklaret, hvad der er den mest hensigtsmæssige initiale energi ved brugen af bifasiske defibrillatorer. Typiske initiale energier er af størrelsesordenen 100-150 J.

*Intrakardial DC-konvertering:* Indenfor de seneste 10 år er der udviklet katetersystemer, hvormed der kan foretages intrakardiel DC-konvertering med anvendelse af meget lave energier (5-15J). Lavenergi, intrakardiel DC-konvertering kan udføres i let sedation med få komplikationer og har en succesrate > 90%, hvilket gør metoden til et attraktivt alternativ til patienter, hvor mono-eller bifasisk ekstern DC-konvertering ikke har medført sinusrytme (60).

*Komplikationer:* I daglig klinisk rutine er komplikationsraten ved DC-konvertering af størrelsesordenen 8% når lette komplikationer som f.eks kortvarig bradykardi og hypotension medregnes (61,62). Lette hudforbrændinger ses hos op til 40% af patienterne og er direkte relateret til den anvendte energi. Alvorlige, potentielt livstruende, taky- eller bradykardier optræder ved ca. 1% af elektive DC-konvertering. Trods sufficient antikoagulerende behandling ses tromboemboli ligeledes ved ca. 1% af elektive DC-konvertering. Arytmier ses i reglen i de første timer efter DC-konvertering, hvorimod tromboemboliske komplikationer typisk optræder nogle dage efter DC-konvertering (63,64). Trods EKG synkronisering kan det elektriske stød udløse ventrikelflimren og ventrikulær takykardi, ligesom effektiv DC-konvertering kan demaskere en dysfunktionerende sinusknude eller et latent AV-blok resulterende i asystoli eller svær bradykardi. Der bør derfor altid være adgang til umiddelbar transkutan eller transvenøs pacing.

For at reducere risikoen for komplikationer er det vigtigt, at DC-konvertering udføres i henhold til faste retningslinjer (Tabel 1). Ved elektiv DC-konvertering bør patienterne altid være klinisk stabile med velreguleret hjertefrekvens. Mistanke om digoxintoxikation er en kontraindikation for DC-konvertering.

Ved DC-konvertering af pacemaker- eller ICD-implanterede patienter skal defibrillatorens elektroder placeres så langt fra pacemakerbatteriet som muligt. Det elektriske stød kan inducere en tærskelstigning på paceelektroden og i sjældne tilfælde beskadige pacemakern, hvorfor der bør udføres pacemakerkontrol og

evt. reprogrammering af pacemakeren umiddelbart efter DC-konverteringen (6, 65). Dette betyder i praksis, at pacemakerpatienter med behov for DC-konvertering så vidt muligt bør henvises til et pacemakercenter.

*Rapportgruppen anbefaler, at hvert pacemakerimplanterende center udarbejder retningslinier for DC-konvertering af pacemakerpatienter til brug for de lokale samarbejdssygehuse.*

### Medikamentel konvertering

En række lægemidler kan terminere atrieflimren (Tabel 2). Farmakologisk konvertering er især effektiv hos patienter med kort arytmivarighed (< 7 dage), og i den kliniske hverdag er det typisk patienter med paroksyttisk atrieflimren eller debut af atrieflimren, der kan have nytte af farmakologisk konvertering. Hovedparten af patienter med nyligt opstået (<24 timer) atrieflimren konverterer spontant til sinusrytme indenfor et døgn og effekten af farmakologisk konvertering er primært at fremskynde tidspunktet for omslag (66, 67). Der er ikke holdepunkter for, at farmakologisk konvertering er forbundet med færre risici for embolidannelse end DC-konvertering, hvorfor farmakologisk konvertering ikke bør forsøges uden forudgående antikoagulation hos patienter med arytmivarighed > 48 timer.

En simpel konverteringsmåde består i at give en enkelt, peroral, dosering af et type 1C antiarytmikum (propafenon eller tambocor) (Tabel 2) (6, 68, 69). Engangsdosering er forbundet med en meget lille risiko for utilsigtede reaktioner, herunder proarytmi, og grundet stoffernes hurtige gastrointestinale absorption, er der kun en beskedent forskel i tid til effekt sammenholdt med intravenøs indgift. Til forskel fra kronisk dosering af propafenon eller tambocor er det ikke nødvendigt at supplere en engangsdosering af disse

stoffer med et AV-blokerende middel for at modvirke 1:1-overledning af en eventuel atrieflagren, men hos patienter med meget hurtig atrieflimren er det tilrådeligt at indlede en frekvensregulerende behandling, før der gives propafenon eller tambocor.

Kinidinbehandling synes at være forbundet med flere bivirkninger end behandling med propafenon og tambocor og effekten af engangsdosering af kinidin er ikke undersøgt i samme grad som disse farmaka (6).

*Rapportgruppen fraråder brug af kinidin i kardioverterende øjemed.*

Amiodarons maksimale virkning indtræder først dage til uger efter behandlingsstart. Ved indgift af meget høje perorale doser (30 mg/kg) kan konverteringstidspunktet fremskyndes, men effekten er langsommere indsættende end ved klasse 1C antiarytmika (70). Intravenøs amiodaronbehandling kan anvendes, men kræver central venøs adgang for at undgå flebitter og mindske risikoen for accidental paravenøs infusion. Ved intravenøs indgift er der hurtigere indsættende effekt, men øget risiko for proarytmi (71).

Med undtagelse af amiodaron har alle de i tabel 2 anførte stoffer en negativ inotrop effekt og må ikke gives til patienter med nedsat hjertefunktion eller kliniske tegn på hjerteinsufficiens. For at reducere risikoen for ventrikulære proarytmier, er det vigtigt at korrigere evt hypokalæmi før indgift af stofferne.

Sotalol, digoxin, konventionelle betablokkere og non-dihydropyridin calciumantagonister har ingen konverterende effekt hos patienter med pågående arytmier (6). Ibutilid og dofetilid er klasse III antiarytmika med dokumenteret DC-konverteringspotentiale, men ingen af disse markedsføres aktuelt i Danmark.

**Tabel 1. Procedure ved elektiv DC-konvertering af atrieflimren**

Patientforberedelse:	Stødafgivelse:	Efterbehandling:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AK-behandling 3-4 uger, alternativt forudgående transesophageal ekko (TEE) og heparinisering</li> <li>• Faste ≥ 6 timer</li> <li>• BT-manchet</li> <li>• I.v.-adgang</li> <li>• Kontinuerlig EKG-monitorering</li> <li>• Normal se-kalium og se-natrium</li> <li>• INR ≥2.0 i mindst 3 uger, alternativt forudgående TEE og heparinisering</li> <li>• Evt. se-digoxin</li> <li>• Transkutant pacemakerberedskab</li> <li>• Evt. oxymetri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generel anæstesi</li> <li>• R-taks EKG-synkronisering</li> <li>• Antero-posterior elektrodeplacering</li> <li>■ Monofasisk: (200J) -360J- 360J.</li> <li>▲ Bifasisk: (100J) -150J- 200 J</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sikring af sufficient spontan respiration</li> <li>• 12-afledningers EKG</li> <li>• Individualiseret overvejelse af tidsramme for opretholdelse af AK-behandling – dog mindst 4 uger og ofte længere</li> <li>• Evt. indledning af antiarytmisk behandling.</li> </ul>
<p>■ Hos mindre patienter eller ved arytmivarighed &lt; 48 timer kan anvendes 200 J som initial energi.                  ▲ Der er ingen internationale anbefalinger for valg af initial energi ved brug af bifasiske defibrillatorer.</p>		

**Tabel 2. Farmaka til konvertering af atrieflimren/flagren hos EKG-monitorede patienter**

Stofgruppe	Handelsnavn	Vejledende dosis	Forventet tid til effekt	Bivirkninger
Flecainid (Klasse 1C)	Tambocor	200-300 mg p.o. 1,5-2 mg/kg i.v.	< 3 timer < 1 time	Hypotension, atrieflagren med hurtig overledning
Propafenon (Klasse 1C)	Rytmonorm	450-600 mg p.o. 1,5-2 mg/kg i.v.	< 6 timer < 2 timer	Hypotension, atrieflagren med hurtig overledning
Amiodaron (Klasse 3)	Cordarone	400-600 mg x 3 p.o. indtil akkumuleret 10 g, herefter 200-400 mg dgl.	Dage til uger	Hypotension, gastrointestinale bradykardi, Torsades de Pointes VT
		1200-1800 mg i.v./døgn.	Dage til uger	Phlebitis, øget risiko for Torsades de Pointes

Klasse 1C antiarytmika må ikke anvendes til patienter med tidligere eller aktuel hjertheinsufficiens. Hos patienter med hurtig ventrikelaktion tilrådes samtidig frekvensregulerende behandling.

## Vedligeholdelse af sinusrytme

### Specifikke antiarytmika (i alfabetisk orden)

#### Amiodaron

Amiodaron er vist at være mere effektiv end både sotalol og propafenon med hensyn til at opretholde sinusrytme hos patienter med førstegangs, paroksyttisk eller persisterende atrieflimren af under 6 måneders varighed (72), og kan have effekt i situationer, hvor andre antiarytmika har været virkningsløse (73, 74), men langtidsbehandling er forbundet med hyppige og alvorlige bivirkninger. Doser under 200 mg/dag kan være tilstrækkelige og er ledsaget af færre bivirkninger (6, 72). Amiodaron er førstevalgspræparat til patienter med hjertheinsufficiens og patienter med venstre ventrikel hypertrofi (6).

#### Betablokkere

To mindre randomiserede studier af behandling med konventionel betablokker (bisoprolol/atenolol) overfor sotalol fandt ingen signifikant forskel i andelen af patienter med persisterende atrieflimren som var i sinusrytme op til 12 måneder efter DC-konvertering (75), eller hvad angik anfaldshyppighed og varighed (76). Et andet mindre studie (77) med metoprolol overfor placebo med hensyn til opretholdelse af sinusrytme efter DC-konvertering af persisterende atrieflimren, fandt signifikant flere patienter i sinusrytme under metoprolol behandling efter knap 3 måneders follow-up.

Konventionelle betablokkere kan således have en vis effekt som anfaldsprofylakse til patienter med paroksyttisk atrieflimren eller efter DC-konvertering og kan

forsøges før behandling med egentlige antiarytmika. Behandling med konventionelle betablokkere indebærer ikke nogen risiko for proarytmi i form af ventrikulær takykardi og kan derfor indledes uden telemetri-overvågning.

#### Calciumantagonister

Der er ikke evidens for at verapamil og diltiazem har nogen effekt hvad angår vedligeholdelse af sinusrytme (6).

#### Digoxin

Digoxin har ingen dokumenteret effekt i forebyggelsen af paroksyttisk atrieflimren (81).

#### Disopyramid

Disopyramid har dokumenteret effekt mht. forebyggelse af atrieflimren. Effekten vurderes at være af samme størrelsesorden som propafenon (82). Anvendeligheden af disopyramid begrænses i nogen grad af hyppige bivirkninger, væsentligst koblet til medikamentets antikolinerge aktivitet (mundtørhed og miktionsbesvær).

Påbegyndelse af behandlingen bør foregå under telemetri grundet risikoen for malign proarytmi. Rapportgruppen anbefaler generelt ikke brug af præparatet.

#### Kinidin

Kinidin er vist at være lige så effektiv som sotalol til at vedligeholde sinusrytme (78). Der er dog i flere studier påvist en overdødelighed hos kinidin-behandlede patienter (79, 80) og bivirkninger forekommer hyppigt.

Påbegyndelse af behandlingen bør foregå under telemetri grundet risikoen for malign proarytmi.

*Rapportgruppen anbefaler generelt ikke brug af præparatet.*

#### *Propafenon og flecainid*

Både propafenon og flecainid er vist at være mere effektive end placebo og ligeså effektive som sotalol til at opretholde sinusrytme (6). Bivirkningerne er generelt få. Væsentligst er malign proarytmi (monomorf ventrikulær takykardi) og bradykardi, hvorfor behandlingen sædvanligvis bør indledes under indlæggelse med EKG-monitorering (83). Behandling med propafenon og flecainid bør suppleres med et medikament, der hæmmer AV-overledningen (digoxin, betablokker eller calcium-antagonist) på grund af risiko for konvertering af atrieflimren til en relativt langsom atrieflagren med mulighed for 1:1 overledning over AV-knuden (84).

Efter CAST-studiet (83) anses klasse 1C antiarytmika for at være kontraindicerede hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller nedsat funktion af venstre ventrikel (6). Desuden anses klasse 1C antiarytmika ifølge de nylige internationale guidelines (6) for at være kontraindicerede ved venstre ventrikelhypertrofi (14 mm, omend dokumentationen herfor er sparsom.

#### *Sotalol*

Sotalol har ikke nogen dokumenteret effekt, hvad angår konvertering til sinusrytme (6), men der er god dokumentation for dets effekt mht. at forebygge recidiv af atrieflimren i forhold til placebo (86, 87). Effekten er fundet at være sammenlignelig med effekten af propafenon og kinidin (78, 88). Der er dog rejst tvivl om sotalol er mere effektivt end konventionelle betablokkere til forebyggelse af atrieflimrenrecidiv (75, 76) Grundet risikoen for malign proarytmi i form af Torsades-de-Pointes ventrikulær takykardi (Figur 6) bør behandlingen som hovedregel indledes under indlæggelse med EKG-monitorering.

### **Valg af antiarytmikum**

Med mulig undtagelse for amiodaron er det ikke dokumenteret, at noget antiarytmikum er mere effektivt end

andre (89). Risikoen for tilbagefald efter DC-konvertering er høj: under placebo behandling ca. 70%, hyppigst den første måned, og under antiarytmisk behandling mindre, men stadig høj, 40-60% (89).

Valget af antiarytmikum bør baseres på sværhedsgraden af patientens symptomer, arten af den tilgrundsiggende hjertesygdom og risikoen for bivirkninger hos den enkelte. Valget af antiarytmikum tilpasses desuden den underliggende hjertesygdom, samt mønsteret for og antallet af tidligere episoder med atrieflimren. Målet er ikke nødvendigvis komplet suppression af arytmi. Sjældne, veltolerede anfald kan være en acceptabel løsning for patienten, og afgiver ikke nødvendigvis indikation for ændring af den antiarytmiske behandling.

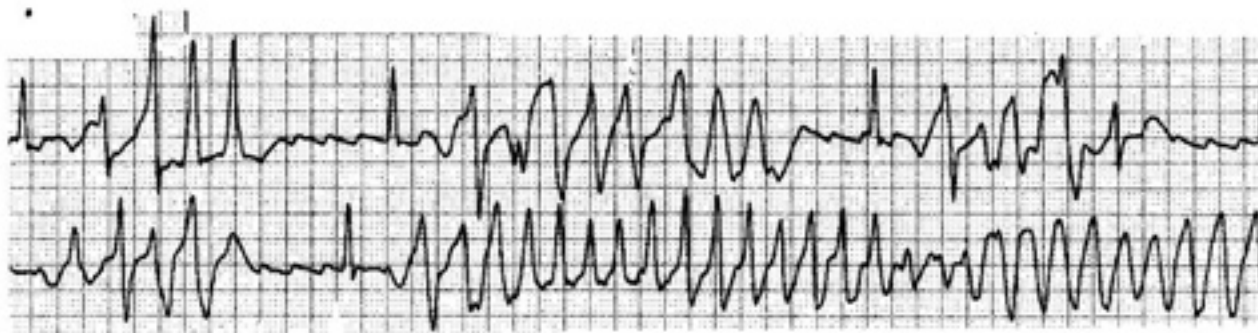
### **Kombinationsbehandling**

Hvis tilfredsstillende kontrol af arytmi ikke kan opnås ved behandling med et enkelt antiarytmikum kan kombinationsbehandling med eksempelvis en betablokker forsøges.

*Det er arbejdsgruppens opfattelse at kombinationsbehandling med egentlige antiarytmika (klasse 1 og 3) generelt bør frarådes.*

### **Specielle patientkategorier**

- *Iskæmisk hjertesygdom:* Klasse 1A og 1C antiarytmika anses for kontraindicerede.
- *Nedsat venstre ventrikel funktion:* Amiodaron anbefales som førstevalgs-præparat. Klasse 1C antiarytmika anses for kontraindicerede. Sotalol kan anvendes med forsigtighed.
- *Hypertension med venstre ventrikel hypertrofi:* Amiodaron anbefales som førstevalgs-præparat. Klasse 1C antiarytmika anses for kontraindicerede.
- *WPW-syndrom:* Ablation af accessorisk(e) ledningsbane(r) anbefales som førstevalgsbehandling i ventetid.
- *Atrieflagren og AV-nodal reentry takykardi:* Hos patienter, hvor disse reentry takykardier udløser atrieflimren er radiofrekvens ablation af reentry takykardien førstevalgsbehandling.



Figur 6. Torsades-de-Pointes ved sotalolbehandling.

## Anbefalinger

med henblik på minimering af risiko for malign proarytmi

Dokumentationen for sikkerheden ved ambulant indledning samt dosisændring af antiarytmika er sparsom. Grundet risikoen for udvikling af malign proarytmi, som er størst under de første dages behandling er det rapportgruppens anbefaling at behandlingsstart med alle klasse 1 antiarytmika og sotalol som hovedregel bør foregå under indlæggelse med telemetri i mindst 2 døgn.

Indledning af behandling med amiodaron i doser op til 800 mg dagligt kan foregå ambulant hos patienter uden tegn til syg sinus syndrom, AV-overledningsforstyrrelse eller manifesteret hjerteinsufficiens.

### Før behandling påbegyndes:

Det anbefales at plasma-kalium er normalt når antiarytmisk behandling påbegyndes. Desuden bør patienten ikke have SA-blok, AV-blok eller betydelige bradykardi..

Desuden gælder specielt for:

Klasse 1 C

- Nedsat venstre ventrikel funktion, iskæmisk hjertesygdom og hypertrofi af venstre ventrikel  $\geq 14$  mm bør afkræftes

Sotalol

- Serum-creatinin skal foreligge og reduceret dosis af sotalol anvendes ved forhøjede værdier
- QTc < 440 ms hos patienter uden grenblok.
- JTc < 360 ms hos patienter med grenblok.
- Forsigtighed ved samtidig behandling med andre medikamenter, som forlænger QT-intervallet tilrådes, og seponering af disse bør overvejes. Systematisk registrering af stoffer med forlængende effekt på QT-intervallet findes f.eks. på [www.torsades.org](http://www.torsades.org).

### Kontrol under behandling:

Serum-creatinin og elektrolytter samt EKG bør kontrolleres regelmæssigt. Man bør være opmærksom på om patienten med tiden udvikler kontraindikationer for den givne behandling, samt om patienten med tiden sættes i behandling med andre medikamenter, som i kombination med den antiarytmiske behandling kan udløse proarytmi. Patienterne bør oplyses om risiko for interaktion med andre farmaka.

EKG-forandringer, der bør føre til seponering af behandlingen, eller dosis-reduktion:

Klasse 1

- Nytilkommen monomorf ventrikulær takykardi, uden anden oplagt årsag
- Torsades-de-pointes ventrikulær takykardi (kun 1A)
- Udvikling af grenblok
- Mere end 50% øgning af QRS-varigheden sammenlignet med før behandlingsstart. Da klasse 1C antiarytmika

effekten tiltager med stigende hjertefrekvens anbefales belastningstest efter ca. 5 halveringstider mhp. vurdering af QRS-forlængelse under sinustakykardi

- SA-blok, AV-blok eller betydelige bradykardi

Sotalol

- Forlængelse af QTc > 520 ms hos patienter uden grenblok eller QTc forlængelse med > 20% i forhold til QTc før behandlingsstart
- Torsades-de-pointes ventrikulær takykardi
- SA-blok, AV-blok eller betydelige bradykardi

Amiodaron

- Torsades-de-pointes ventrikulær takykardi
- SA-blok, AV-blok eller betydelige bradykardi

### Værdi af plasmakoncentrationsbestemmelser af antiarytmika

For antiarytmika er den effektive plasmakoncentration ofte udledt fra studier, der vurderer effekt på hyppighed og karakter af ventrikulære ekstrasystoler og det er tvivlsomt om disse resultater kan overføres til effekt på atrieflimren (90).

Derudover er der generelt en dårlig sammenhæng mellem alvorlige bivirkninger og plasmakoncentration af medikamenterne og deres eventuelt aktive metabolitter (91,92).

For *kinidin* er den væsentligste bivirkning, proarytmi, ikke relateret til forøget plasmakoncentration (90), hvorfor koncentrationsbestemmelse mest er relevant i forbindelse med vurdering af compliance og ved mistanke om overdosering.

For *flecainid* er plasmakoncentrationen så variabel, at den næppe kan bruges. QRS-varigheden er formodentlig et bedre mål (93). For propafenon er omkring 15% af populationen genetisk betinget »poor metabolizers« med betydelig længere halveringstid for propafenon, som medfører at de har højere plasmakoncentrationer og større risiko for bivirkninger (94,95). Denne gruppe kan formodentlig identificeres ved måling af plasma-propafenon.

For *amiodaron* er akkumulationen i perifere væv vigtig for langtidseffekten, og monitorering af plasmakoncentrationen er ikke vist at være et effektivt værktøj mht. at sikre effekt eller forhindre toksicitet (91,92).

### Anbefalinger

for medikamentel behandling mhp. at opretholde sinusrytme:

Nøje afvejning af forholdet mellem risiko og udbytte ved forsøg på at opretholde sinusrytme/reducere anfaldsfrekvens og varighed. Der bør lægges stor vægt på patientens »informerede præference«.

Amiodaron som førstevalg ved hjerteinsufficiens og venstre ventrikel hypertrofi.

*Konventionelle betablokkere kan forsøges (er sikkert, har en vis rytmeregulerende effekt og virker frekvensregulerende ved recidiv).*

*Til de øvrige patienter sotalol eller klasse 1C. Sidstnævnte dog kun til patienter uden iskæmisk hjertesygdom, nedsat venstre ventrikel funktion eller betydende venstre ventrikel hypertrofi. Klasse 1C bør kombineres med et præparat, der hæmmer AVknuden.*

*Indledning af behandling med klasse 1 medikamenter og sotalol bør foregå under indlæggelse med EKG-monitorering i minimum 2 døgn.*

*Måling af plasmakoncentration af antiarytmika og deres metabolitter har begrænset anvendelighed og kan generelt ikke bruges som dosisstyring.*

## **Non-farmakologisk behandling af atrieflimren**

### *Kirurgi*

Baseret på dyreeksperimentelle og humane elektrofysiologiske studier har specielt den af James Cox udviklede *Maze III-operation* (96) eller modifikationer heraf vundet en vis indpas i behandlingen af atrieflimren – enten *per se* eller som tillæg til anden hjertekirurgi. Som navnet siger (*Maze*: eng. for labyrint) går operationen ud på at lægge strategiske incisioner i højre og venstre atrium, med sigte på at reducere mængden af umiddelbart elektrisk sammenhængende atrievæv, men samtidig med opretholdelse af intakt sinusknudfunktion og AV-konduktion. I øvede hænder er operationen behæftet med en mortalitet som anden ikke-kompleks hjertekirurgi med brug af ekstern cirkulation. Der er en lille, men distinkt, risiko for pacemakerkrævende komplikationer og for systemisk emboli. Fra flere centre er der rapporteret gode langtids-follow up resultater hvad angår opnåelse og opretholdelse af stabil sinusrytme (97-100)

Forskellige former for peroperativ ablation med anvendelse af radiofrekvens, kryo eller mikrobølgeenergi er beskrevet men resultaterne har generelt ikke været så gode som ved *Maze*-operationen ligesom der er beskrevet komplikationer, specielt med udvikling af esofago-atriale fistler, hvor enkelte har haft dødelig udgang (101).

## **Perkutan transvenøs ablation**

### *Rytmekontrol*

I mindre serier har man forsøgt at eftergøre *Maze III*-operationen blot med anvendelse af kateterteknik og radiofrekvensenergi i stedet for kirurgiske læsioner, men foreløbig med skuffende resultater.

Erkendelse af at atrieflimren hyppigt udløses af ektopiske atriale ekstrasystoler fra de proximale afsnit af lungevenerne eller tilgrænsende atrievæv har ført til udvikling af forskellige strategier for eliminering af »trigger foci«. Flere behandlingsserier er publicerede med opmuntrende resultater (102, 103). Man har dog ikke indtil videre publiceret sammenlignende under-

søgelser af ablation overfor traditionel farmakologisk anti-arytmisk behandling. Langtidsresultaterne kendes af gode grunde endnu ikke – ej heller hvad eventuelle sen-komplikationer angår. Blandt kendte komplikationer kan nævnes lungevenestenose, perforation med tamponade og systemisk embolisering. Hvorvidt AK-behandling kan seponeres ved tilsyneladende stabil sinusrytme er uafklaret.

Fem til 10% af patienter med atrieflimren, der sættes i behandling med klasse 1C antiarytmika eller cordarone, organiserer farmakologisk deres atrieflimren til typisk atrieflagren. Disse patienter kan med godt resultat radiofrekvensablateres for atrieflagren og derved opnå stabil sinusrytme. Dette forudsætter naturligvis uændret farmakologisk antiarytmisk behandling.

### *Frekvenskontrol*

Kateterbaseret His-ablation med samtidig pacemakerimplantation hos patienter med behandlingsrefraktær atrieflimren er veldokumenteret hvad symptomlindring og bedret fysisk formåen angår (104). Disse patienter vil naturligvis fortsat skulle AK-behandles, da de fortsat vil have atrieflimren, blot med pacemakerreguleret stabil ventrikelfrekvens. Der er stigende evidens for at kronisk pacing af højre ventrikel over tid kan medføre udvikling af hjerteinsufficiens. Derfor bør behandlingen forbeholdes ældre patienter.

### *Pacing*

Hos patienter med standard paceindikation (syg sinus syndrom eller AV-blok) er det veldokumenteret at risiko for udvikling af atrieflimren er højere ved ventrikulær pacing (105). Hvorvidt der er tale om en gavnlige effekt af atriepacing eller en skadelig effekt af ventrikelpacing er principielt uafklaret. Hos patienter uden klassisk paceindikation er det uafklaret, hvorvidt der kan være en behandlingsmæssig gevinst ved pacing. Forskellige pacing-modi har været testet i mindre (og ofte ukontrollerede) serier: dual site (højre atrium), dual site (højre + venstre atrium), forskellige formodet protektive pacing modi (f.eks. overdrive pacing, accelereret pacing efter atriale ekstrasystoler). Generelt har der været beskeden eller ingen effekt af de afprøvede terapier, men i flere studier dog således, at man har indtryk af at visse patienter har (uforudsigelig) gavn af behandlingen. Da alle protokoller har involveret implantation af DDD-pacemaker med en vis grad af pacing i højre ventrikel kan en del af de manglende eller meget heterogene resultater måske skyldes en modsat virkende – proarytmisk – effekt af ventrikelpacing (106).

## **Anbefalinger**

*Overvejelser om henvisning af patienter til forsøg på non-farmakologisk behandling af atrieflimren må efter rapportgruppens mening aktuelt forbeholdes de få patienter som trods forsøg på optimeret farmakologisk frekvensregulerende og/eller rytmeregulerende behandling fortsat er betydeligt symptomatiske på grund af atrieflimren.*

## Forebyggelse af tromboemboli

*Tromboembolirisikoen* ved ikke-valvulær atrieflimren er afhængig af dens præsentationsform og tilstedeværelsen af en række risikofaktorer.

Dokumentationsniveauet for effekten af antitrombotisk behandling - vitamin K-antagonister eller acetylsalicylsyre (ASA) - er højest hos patienter med permanent atrieflimren og lavere hos patienter med paroxysk atrieflimren, idet de store studier kun inkluderede ca. 10% patienter med paroxysmal atrieflimren.

Blandt de identificerede risikofaktorer for tromboemboli er tidligere TCI/apopleksi den mest betydende. Dernæst kommer alder > 65 år, hjerteinsufficiens eller nedsat ve. ventrikelfunktion, arteriel hypertension, diabetes mellitus og iskæmisk hjertesygdom (107, 108). Disse kan inddeles i høj-risikofaktorer og moderate risikofaktorer jf. nedenstående skema fra DCS' Trombokardiologi-rapport 2002. Alder > 75 år betragtes som høj-risikofaktor, idet næsten halvdelen af de atrieflimmer-relaterede apopleksier forekommer i denne aldersgruppe (109).

Valget af den antitrombotiske behandling kræver en nøje individuel vurdering af patienternes tromboembolirisiko og eventuelle irreversible kontraindikationer, hvorved der også bør tages hensyn til patienternes co-morbiditet, som øger blødningsrisikoen - frem for alt patienternes stigende alder. Før behandlingen med vitamin K-antagonister iværksættes bør det vurderes om den fremover vil kunne gennemføres velkontrolleret. Desuden bør behandlingen løbende revurderes.

Der anbefales samme fremgangsmåde ved *atrieflagren* som ved *atrieflimren*, men dokumentationsniveauet for effekten af forebyggende antitrombotisk behandling ved persisterende og paroxysk atrieflagren er beskedent.

## Persisterende og permanent atrieflimren eller -flagren

Effekten af både behandling med vitamin K-antagonister og ASA er veldokumenteret for disse patientgrupper (110), men effekten af behandling med ASA er svagere med 20% reduktion af tromboemboli incidensen (111, 112) i forhold til ca. 66% reduktion med vitamin K-antagonister.

Behandlingsstrategien fremgår af nedenstående tabel fra DCS' *trombokardiologi-rapport 2002*. Især patienterne i grupperne med lav risiko og moderat risiko uden andre risikofaktorer end alderen for tromboemboli bør opfølges nøje mhp. eventuelle nyttilkomne risikofaktorer og derved fornødne skift fra ASA til vitamin K-antagonist.

Patienter med tidligere TCI/apopleksi er i høj-risikogruppen og kræver altid behandling med vitamin K-antagonist, idet tromboembolierisikoen er 12% årligt (113).

Ældre patienter > 75 år behandles med vitamin K-antagonister, såfremt behandlingen kan gennemføres velkontrolleret. Ellers gives der ASA.

*Det er rapportgruppens holdning, at resultaterne fra AFFIRM (39) peger på ikke at opretholde skellet mellem moderat og høj risiko for tromboemboli, og i stedet vælge antikoagulationsbehandling med vitamin K-antagonister til alle over 65 år, såfremt dette ikke er kontraindiceret af anden grund.*

*Pga. arytmieens kroniske natur gives den antitrombotiske behandling livslangt, men revurderes jævnlige i forløbet mhp. ændringer i behandlingsstrategien, der kan blive nødvendige, fordi nogle af forudsætningerne for den oprindelige behandlingsstrategi har ændret sig eller er bortfaldet.*

For yderligere detaljer henvises der i øvrigt til DCS' *trombokardiologi-rapport 2002*.

Tabel	Atrieflimren (persisterende & permanent) og -flagren Behandlingsrekommandationer 2003	
T/E Risiko	Definition	Antitrombotisk behandling
Ingen	< 60år uden R/F▲	Ingen behandling
Lav < 2%	60-65 år uden R/F	ASA 75-150 mg + opfølgning
Moderat 3 - 6%	65-75 år uden andre R/F 65-75 år og én moderat R/F■	ASA 75-150 mg el. Warfarin Warfarin til INR 2,0 - 3,0
Høj > 6%	< 65 år og én sikker el. > én moderat R/F 65-75 år og ≥ én sikker el. > én moderat R/F ≥ 75 år ± R/F	Warfarin til INR 2,0 - 3,0
	+ Mitralklapfejl/protese + ASA v. klapprotese	Warfarin til INR 2,0 - 3,0

▲ Sikre Høj-risikofaktorer (R/F): Alder > 75; hypertension; tidligere apopleksi/TCI; LV dysfunktion  
■ Moderate R/F: Alder 65-75; diabetes; iskæmisk hjertesygdom



### Paroksyttisk atrieflimren:

SPAF-studiet har vist, at der ikke er forskel på den årlige incidens af apopleksier hos patienter med permanent og patienter med paroksyttisk atrieflimren, der har gentagne paroksysmer (114).

*Da det er rapportgruppens opfattelse at sidstnævnte tilstand bør betragtes som kronisk lidelse, bør den antitrombotiske behandling følge de samme regler som ved permanent atrieflimren (se ovenfor).*

Hos personer der har udviklet atrieflimren i relation til akutte infektioner, operation eller alkoholintoksikation, og hos personer uden tegn til organisk hjertesygdom med første-gangstilfælde af atrieflimren kan AK-behandlingen seponeres efter at patienten har været i stabil sinusrytme i 4 uger og årsagen til atrieflimren ikke længere er tilstede.

### Elektiv DC-konvertering af atrieflimren, medikamentelt eller ved DC-stød

Den videnskabelige dokumentation for antikoagulationsbehandling ved DC-konvertering af atrieflimren er sparsom. Klinisk pragmatisk konsensus anbefaler vitamin K-antagonist behandling, hvis patienten har haft atrieflimren i over 48 timer eller ved forstørret venstre atrium ved ekkokardiografi. Ved DC-stød til patienter med atrieflimren og klapfejl eller klapproteser er vitamin K-antagonistbehandling indiceret uanset varigheden af atrieflimren.

Vitamin K-antagonist behandling gives til stabil INR i 3-4 uger før konvertering og mindst 1 måned efter. Behandlingens varighed afhænger af det individuelle sygdomsforløb og årsagen til det akutte tilfælde. Ligesom i de øvrige situationer tilstræbes INR-niveau 2-3.

*Det er rapportgruppens anbefaling, at patienter med paroksyttisk eller persisterende atrieflimren og moderat eller høj risiko for tromboemboliske komplikationer bør tilbydes kronisk antikoagulationsbehandling.*

*Seponering af AK-behandlingen bør overvejes nøje i forhold til den principielt kroniske atrieflimrensygdom og tidspunktet for en eventuel seponering bør ofte udstrækkes længere end de sædvanlige 3-4 uger efter opnåelse af stabil sinusrytme.*

### TEE-vejledt DC-konvertering versus traditionel koumarin forbehandling

Gennem de sidste få år tegner TEE-vejledt DC-konvertering sig mere og mere som alternativ til traditionel DC-konvertering efter vitamin K-antagonist forbehandling med stabil INR niveau 2-3 i 3-4 uger (115, 116). Den hidtil største randomiserede multicenter-undersøgelse af TEE-vejledt versus traditionel DC-konvertering er ACUTE-studiet, som inkluderede 1222 patienter (117, 118). Patienter, der blev randomiseret til TEE-vejledt DC-konvertering, fik enten ufraktioneret heparin efterfulgt af warfarin eller, hvis den perorale AK-behandling påbe-

gyndtes ambulant, kun warfarin som blev indledt nogle dage før DC-konvertering. Alle patienter var tilstrækkelig antikoaguleret ved DC-konverteringen, som blev udført inden for 1 døgn efter TEE. Ved TEE blev der påvist tromber hos 13,8% af patienterne. 5 patienter i TEE-gruppen (0,8%) og 3 patienter i den konventionelt DC-konverterede gruppe (0,5%) havde tromboemboliske komplikationer. Et stort tysk observationsstudium på 1076 konsekutive patienter (n=719 i TEE-gruppen, n=357 i den konventionelle gruppe) udkom med resultater, som er på linie med de citerede studier m.h.p. tromboemboliske komplikationer (0,8% i begge grupper) og antal af patienter med intrakavitære tromber (7,7%) (119).

På nuværende tidspunkt eksisterer ingen generel anbefaling for den antitrombotiske forbehandling ved TEE-vejledt DC-konvertering. I ACUTE-studiet anvendtes der ufraktioneret heparin og warfarin. Det hidtil foreliggende datamateriale om lavmolekylært heparin tyder på at denne strategi er ligeværdig med ufraktioneret heparin og vitamin K-antagonist (120), men yderligere randomiserede studier forventes at udkomme i løbet af de næste 2 år.

Fra de hidtil foreliggende data kan det konkluderes at TEE-vejledt DC-konvertering under dække af ufraktioneret eller lavmolekylært heparinbehandling med efterfølgende warfarinbehandling kan gennemføres lige så sikkert som konventionel DC-konvertering. Det er rapportgruppens synspunkt at anvendelse af den ene eller den anden strategi må afhænge af den lokalt bestemte logistik.

### Specielle grupper

#### Postoperativ atrieflimren

Postoperativ atrieflimren forekommer som komplikation til såvel hjerte- som stor abdominal- og thoraxkirurgi. I litteraturen angives incidensen i forbindelse med hjertekirurgiske indgreb fra 17 til 64% (121-124), højest ved CABG + klapkirurgi. Forekomsten ved abdominal- og thoraxkirurgiske indgreb er lavere (ca. 8%) (125). Postoperativ atrieflimren medfører længere hospitalsophold (121, 124, 125), øget incidens af TCI/apopleksi - omkring 3% hos CABG-patienter (124) - og øger derved behandlingsomkostningerne

Atrieflimren opstår som regel i løbet af de første 5 postoperative døgn med en maksimal incidens i andet døgn (121, 127), men er ofte selvlimiterende, og mere end 90% af patienterne har sinusrytme 2 måneder efter operationen (128). Antallet af spontane konverteringer er højere end ved andre former for atrieflimren. Mange patienter skifter gentagne gange i forløbet mellem atrieflimren og sinusrytme.

Flere studier har belyst risikofaktorer der disponerer til postoperativ atrieflimren. Stigende patientalder viser sig gennemgående som betydende uafhængig prediktor (121, 122, 124, 127, 129-131). Yderligere er dilatation af det ve. atrium, præoperativ paroksyttisk atrieflimren, digoxin, kronisk obstruktiv lungesygdom og betydende klapsygdom risikofaktorer for udvikling af postoperativ atrieflimren.

## Forebyggelse af postoperativ atrieflimren efter hjertekirurgi

Farmakologisk forebyggelse og i mindre grad epikardiel atrial pacing er en væsentlig del af behandlingsstrategien. En nylig publiceret metaanalyse (126) viser at betablokker, sotalol og amiodaron lige effektivt forebygger atrieflimren ved CABG eller CABG + klappkirurgi. Risikoen for postoperativ atrieflimren reduceres absolut med henholdsvis 14% (betablokker og amiodaron) og 20% (sotalol) i forhold til placebo eller almindelig behandling, sv.t. en relativ risikoreduktion på 38 - 54%. Temporær atrial pacing efter hjertekirurgi er i flere studier vist at reducere forekomsten af atrieflimren, men dokumentationen er ikke entydig. Derimod er der ingen evidens for at præ- eller postoperativ behandling med digoxin eller verapamil kan forebygge postoperativ atrieflimren (132-134).

## Anbefalinger

*En igangværende behandling med betablokker fortsættes.*

*Hvis der foreligger risikofaktorer for postoperativ atrieflimren kan betablokkerbehandling indledes præoperativt og øges gradvist til den maksimalt tolerable dosis.*

*Alternativt kan der indledes peroral behandling med sotalol. På grund af den potentielt ustabile organfunktion og væske/elektrolytbalance postoperativt - og dermed større risiko for proarytmi - må tilbageholdenbed i anvendelse af sotalol tilrådes. Behandlingen seponeres efter 8 uger. Ved indikation for længerevarende behandling overgås til almindelig betablokker.*

*Patienter, der har kontraindikationer for betablokker/sotalol kan alternativt behandles med amiodaron som kan seponeres ved udskrivelsen (135-138).*

## Behandling af postoperativ atrieflimren

Ved nyopstået postoperativ atrieflimren anbefales frekvensregulering med selektiv betablokker uden egenstimulerende effekt, da de fleste patienter har øget sympatikusaktivitet, eller med dihydropyridin calciumantagonist. Af samme grund anbefales ikke digoxin, da effekten heraf vil være minimal. Stabile patienter kan primært frekvensreguleres, fordi raten af spontankonvertering er forholdsvis høj. DC-konvertering er forbeholdt ustabile patienter og patienter i den umiddelbare postoperative fase. Farmakologisk DC-konvertering kan udføres med intravenøs amiodaron hos hæmodynamisk let påvirkede patienter.

Patienter, som ikke konverterer inden for 48 timer bør sættes i AK-behandling efter gældende regler, da CABG er forbundet med øget apopleksirisiko (124).

## Anbefalinger

*Betablokker er førstevalgspræparat til frekvensregulering, alternativt non-dihydropyridin calciumantagonist.*

*Konvertering ved ustabil hæmodynamisk situation. Farmakologisk konvertering med amiodaron på let påvirkede patienter, ellers DC-konvertering.*

*AK-behandling ved atrieflimren > 48 timer.*

*Ved første-gangstilfælde af atrieflimren kan AK-behandling seponeres efter 4 ugers stabil sinusrytme.*

## Atrieflimren ved akut myokardieinfarkt

Incidensen af paroksysk atrieflimren ved AMI varierer fra 8,9 til 22% i forskellige studier (139-141) og opstår hyppigere hos ikke-fibrinolyserede patienter (139). Atrieflagren er derimod sjælden. Desuden er paroksysk atrieflimren i den akutte infarktfase associeret med øget dødelighed både under indlæggelsen og i efterforløbet samt øget risiko for en række yderligere komplikationer under indlæggelsen, bl.a. apopleksi (139, 141), inkomensation (139, 140), kardiogent shock og ventrikulære takyarytmier (140). Der er ingen dokumentation for at behandling af atrieflimren hos AMI patienter reducerer morbiditet eller mortalitet.

Arytmien opstår ofte inden for det første døgn og er som regel forbigående. Ofte ses hurtig ventrikelaktion pga. patienternes øgede sympatikusaktivitet.

## Anbefalinger

*Der foreligger ingen kontrollerede studier af behandlingen af atrieflimren ved AMI. Anbefalingerne baseres derfor mest på konsensus.*

*Patienter med svær hæmodynamisk påvirkning og/eller iskæmi: DC-konvertering i kortvarig generel anæstesi.*

*Hæmodynamisk stabile patienter:*

*Selektiv betablokker uden egenstimulerende effekt intravenøst for at nedsætte ventrikelfrekvensen anbefales, medmindre der foreligger kontraindikation herfor (inkomensation, forværring af astma, svær KOL, 2. eller 3. grads AV blok). Derefter fortsættes peroralt med optitrering til den maksimalt tolerable dosis.*

*Ved kontraindikation for betablokker gives der verapamil intravenøst for at nedsætte ventrikelfrekvensen. Verapamil bør dog ikke gives ved hjerteinsufficiens eller svært nedsat ventrikelfunktion pga den negative inotrope effekt.*

*AK-behandling overvejes ud fra sædvanlige retningslinier, dog med hensyntagen til øvrig trombocyt hæmmende og receptorblokkerende behandling.*

### Atrieflimren med præeksitation

Atrieflimren ses hos ca. 8% af patienter med Wolf-Parkinson-White (WPW) syndrom (142). Selvom risiko for pludselig død er lav, er ventrikelflimren som følge af atrieflimren ved antegrad overledning via det accessori-ske ledningsbunt en frygtet komplikation hos disse patienter (143). Risikoen vil være højest hos patienter med kort antegrad refraktærperiode af det accessori-ske ledningsbunt. Under atrieflimren ses der hurtige, uregelmæssige og varierende breddeførøgede QRS-komplekser (Fig. 3).

### Anbefalinger

*Patienter med hurtig ventrikelaktion, som er hæmo-dynamisk ustabile, bør DC-konverteres i kortvarig generel anæstesi med stigende energi påbegyndt med 200 J.*

*Hæmodynamisk stabile patienter, hvis ventrikelfre-kvens ikke er ekstremt høj, kan forsøges konverteret med bolus amiodaron 300 mg i.v. eller med 1C anti-arytmika.*

*Stoffer der påvirker AV-overledningen, som digoxin og calciumantagonister, er kontraindicerede. Beta-blokker kan også – i mindre grad end digoxin og non-dihydropyridin calciumantagonister – medføre præferentiel overledning over en accessori-sk ledningsbane og bør derfor ligeledes undgås.*

*Patienter med WPW-syndrom og atrieflimren bør henvises til radiofrekvensablation.*

### Hyperthyreoidisme

Op til 25% af patienter med hyperthyreoidisme får atrieflimren, og ca. 3% af alle patienter med atrieflimren har hyperthyreoidisme (144). Incidensen er større hos patienter med stærkt supprimeret TSH og manifest thyreotoksikose, men subklinisk thyreotoksikose med kun let supprimeret TSH medfører ligeledes øget risiko for atrieflimren i forhold til normalt TSH (145). Derudover stiger risikoen med alderen.

### Anbefalinger

*Først og fremmest behandles grundsygdommen. DC-konverteringsforsøg udsættes til patienten er euthyroid.*

*Førstevalgspræparat til frekvenskontrol er betablokker. Ved kontraindikationer berfor gives non-dihydropyridin calciumantagonist.*

*Peroral AK-behandling med vitamin K-antagonist gives efter gældende regler.*

### Graviditet

I Danmark er atrieflimren under graviditeten yderst sjælden. Arytmien opstår hyppigst på baggrund af en kongenit eller erhvervet hjertesygdom, især rheumatisk mitralklapfejl, eller hyperthyreoidisme.

### Anbefalinger

*Behandlingen er først og fremmest rettet mod den tilgrundliggende sygdom. Derudover bør der tilstræbes konvertering til sinusrytme hurtigst muligt.*

*Det anbefales om nødvendigt at udføre DC-konverte-ring, som er sikker i alle stadier af graviditeten.*

*Behandling med klasse 1 antiarytmika og amiodaron bør undgås pga. mulige risici for fostret.*

*Hvis der ikke kan opnås vedvarende sinusrytme og der skal iværksættes frekvensregulering, bør digoxin, selektiv betablokker eller non-dihydropyridin calci-umantagonist anvendes. Generelt anses disse tre stoffer ikke at være teratogene., Calciumantagonister bør dog anvendes med forsigtighed i 3. trimester, da det kan medføre AV blok, bradykardi, nedsat kontraktili-tet samt hypotension hos fostret. Hurtig intravenøs injektion bør undgås pga. risiko for maternal hypo-tension (146).*

*Såfremt patienterne skal sættes i antitrombotisk behandling er førstevalgspræparatet lavmolekylært heparin i dosis 5000 IE s.c. 2 gange dagl.*

### Hypertrofisk kardiomyopati

Epidemiologiske data over incidensen af atrieflimren hos patienter med hypertrofisk kardiomyopati er be-skedne. Der er dog tilsyneladende en relation mellem atrieflimren og øget dødelighed. I en større internatio-nal multicenter-undersøgelse var 13% af dødsfaldene relateret til apopleksi pga. atrieflimren (147). Patienterne er ofte udtalt symptomatiske under atrie-flimren.

### Anbefalinger

*Systematiske studier af behandlingsstrategier mang-ler. På baggrund af de foreliggende data anbefales det at sætte patienterne i peroral AK-behandling med vitamin K-antagonister efter gældende regler.*

*Symptomgivende atrieflimren bør DC-konverteres efter gældende regler.*

*Hvis der skal påbegyndes antiarytmisk behand-ling, er amiodaron førstevalgspræparat.*

*Ved behandlingssvigt og udtalte symptomer bør His-ablation og pacemakerimplantation overvejes.*

## Lungesygdom

Patienter med lungesygdomme der medfører kronisk cor pulmonale, overvejende på baggrund af kronisk obstruktiv lungesygdom, har øget risiko for udvikling af atriale arytmier, især atrieflimren. I forbindelse med exacerbation af lungesygdommen ses der ofte forværring af kronisk atrieflimren med hurtig ventrikelaktion, som nogle gange er vanskelig at frekvensregulere. Atrieflimren ved kronisk obstruktiv lungesygdom har prognostisk betydning som uafhængig prædikator for død (148).

## Anbefalinger

*Den tilgrundliggende lungesygdom bør behandles.*

*Hvis patienten skal frekvensreguleres er førstevalgsspræparatet non-dihydropyridin calciumantagonist. Digoxin er mindre effektiv, da patienterne som regel har betydelig øget sympatikusaktivitet. Betablokkere bør bruges med forsigtighed.*

*Farmakologisk eller DC-konvertering er ofte uden effekt i den akutte fase af lungesygdommen. Hæmodynamisk ustabile patienter bør dog DC-konverteres efter gældende regler.*

*Patienter der ikke kan frekvenskontrolleres tilfredsstillende farmakologisk, kan tilbydes His-ablation og pacemakerimplantation.*

## Referencer

- Saoudi N, Cosio F, Waldo A, Chen SA, Ieseka Y, Lesh M, Saksena S, Salerno J, Schoels W. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. *Eur Heart J* 2001;22:1162-1182
- Ostrander Id JR, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh, Michigan. *Circulation* 1965; 31:888-98
- Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-29
- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the cardiovascular health study). *Am J Cardiology* 1994; 74: 236-41
- Wolf P, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association/Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee to develop guidelines and policy conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923.
- Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-74.
- Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30 year follow-up in the Framingham study. *JAMA* 1985; 254: 3449-53.
- The Copenhagen City Heart Study: Tables with data from the third examination 1991-1994. *Eur Heart J* 2001;3 (Suppl. H): H82.
- Psaty MB, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-61.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: The Framingham study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-4.
- Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1985; 98: 476-84.
- Frost L, Engholm G, Møller H, Husted S. Decrease in mortality in patients with a diagnosis of atrial fibrillation in Denmark during the period 1980-1993. *Eur Heart J* 1999; 20: 1592-99.
- Hjertestatistik. Hjerteforeningen og DIKE 2001.
- Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229-34.
- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
- Lake FR, Cullen KJ, de Clerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 321-6.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham heart study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
- Godtfredsen J. Atrial fibrillation. Etiology, course, and prognosis. Thesis. Copenhagen: Munksgaard, 1975.
- Abascal VM, Sheehan RN, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 792-97
- Welikovitsh L, Lafreniere G, Burggraf GW, Sanfilippo AJ. Change in atrial volume following restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Can J Cardiol* 1994; 10: 993-996
- Moubarak JB, Rozwandowski JV, Strzalka CT, et al. Pulmonary veins - left atrial junction: Anatomic and histological study. *PACE* 2000; 23 (Pt. II): 1838
- Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension into pulmonary veins in humans: Anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 888-894
- Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636-1644
- Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666
- Philips E, Levine SA. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease: a cause of reversible heart failure. *Am J Med* 1949; 7: 478-89
- Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1570-3.
- Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039-45.
- Brookes CI, White PA, Staples M, et al. Myocardial contraction is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation* 1998; 98: 1762-8.
- Godtfredsen J. Physiology and pathophysiology of the atria: its role in atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7: 13-9.
- Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Husted S. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med* 2000; 108: 36-40.
- Frost L, Engholm G, Johnsen S, Møller H, Heneberg EW, Husted S. Incident thromboembolism in the aorta and the renal, pelvic, and extremity arteries after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1920-4.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997; 28: 316-21.
- Kilander L, Andren B, Nyman H, Lind L, Boberg M, Lithell H. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998; 29: 1816-20.
- Sabatini T, Frisoni GB, Barbisoni P, Bellelli P, Rozzini R, Trabucchi M. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 387-90.
- Gallagher MM, Camm AJ. Schemes of classification. Replace a number of complicated systems with a simple division of atrial fibrillation (AF) based on temporal pattern. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 776-777.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF). *Lancet* 2000; 356: 1789-94.
- 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: 1834-1840
- A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation: The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM). *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833
- The Digitalis in Acute Atrial fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur Heart J* 1997; 18: 649-54
- Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997; 18: 643-8
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49: 47-59
- Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-310
- Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967; 29(4): 469-489.
- Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1275-1279.

46. Elhendy A, Gentile F, Khandheria BK, Hammill SC, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Predictors of unsuccessful electrical cardioversion in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89:83-86.
47. Ewy GA. Optimal technique for electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1992;86:1645-1647.
48. Friberg J, Gadsbøll N. Intracardiac low-energy versus transthoracic high-energy direct-current cardioversion of atrial fibrillation: A randomised comparison. *Cardiology* 2003;99:72-77.
49. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Guan YY, Ward D, Camm AJ. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1498-1504.
50. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, Zagrodzky JD, Sheehan CJ, Nelson LL, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:348-350.
51. Prystowsky EN. Cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: who, when, how, and why? *Am J Cardiol* 2000;86:326-327.
52. Wyse DG. Initial energy for electrical cardioversion of atrial fibrillation-is more better? *Am J Cardiol* 2000;86:324-325.
53. Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Guan YY, Ward D, Camm AJ. Initial energy setting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1498-1504.
54. Cohen TJ, Ibrahim B, Denier D, Haji A, Quan W. Active compression cardioversion for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;80:354-355.
55. Berry C, Stewart S, Payne EM, McArthur JD, McMurray JJ. Electrical cardioversion for atrial fibrillation: outcomes in »real-life« clinical practice. *Int J Cardiol* 2001;81:29-35.
56. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:41-46.
57. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282-1287.
58. Ricard P, Levy S, Boccara G, Lakhal E, Bardy G. External cardioversion of atrial fibrillation: comparison of biphasic vs monophasic waveform shocks. *Europace* 2001;3:96-99.
59. Page RL, Kerber RE, Russell JK, Trouton T, Waktare J, Gallik D, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1956-1963.
60. Andraghetti A, Scalese M. Safety and efficacy of low-energy cardioversion of 500 patients using two different techniques. *Europace* 2001;3:4-9.
61. Tebbe U, Carlsson J, Seidl K, Jansen W, Schuster HP, Elsner M et al. Cardioversion in atrial fibrillation. Results and complications in 1,152 prospective patients. Study Group of the Working Society of Leading Cardiologic Hospital Physicians. *Med Klin* 1995;90:681-687.
62. Van Gelder IC, Crijns HJ. Cardioversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2675-2683.
63. Gentile F, Elhendy A, Khandheria BK, Seward JB, Lohse CM, Shen WK, et al. Safety of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2002;77:897-904.
64. Seidl K, Rameken M, Drogemuller A, Vater M, Brandt A, Schwacke H, et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1436-1442.
65. Altamura G, Bianconi L, Lo BF, Toscano S, Ammirati F, Pandozi C, et al. Transthoracic DC shock may represent a serious hazard in pacemaker dependent patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:194-198.
66. Dell'Orfano JT, Patel H, Wolbrette DL, Luck JC, Naccarelli GV. Acute treatment of atrial fibrillation: spontaneous conversion rates and cost of care. *Am J Cardiol* 1999;83:788-90.
67. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;71:558-563.
68. Boriani G, Biffi M, Capucci A, Botto G, Broffoni T, Ongari M et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2470-2474.
69. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:69-72.
70. Peuhkurinen K, Niemela M, Ylitalo A, Linnaluoto M, Lilja M, Juvonen J. Effectiveness of amiodarone as a single oral dose for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85:462-465.
71. Psiropoulos D, Lefkos N, Boudonas, Efthimiadis A, Eklissiarhos, Tsapas G. Incidence and predicting factors for Torsade de Pointes during intravenous amiodarone. *Heart Drug* 2001;1:186-191.
72. Roy D, Talajic M, Dorian P. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;324:913-20.
73. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, et al. Long-term efficacy of amiodaron for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995;76:47-50.
74. Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1402-7.
75. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Sotalol vs. bisoprolol. *Eur Heart J* 2001;22:1504-10.
76. Steeds RP, Birchall AS, Smith M, et al. An open label randomised, crossover study comparing sotalol and atenolol in the treatment of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1999;82:170-5.
77. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation. A randomized placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139-46.
78. Juul-Møller, Edvardsson N, Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990;82:1932-39.
79. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-16.
80. Carlson J, Tebbe U, Rox J, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in the elderly. *Am J Cardiol* 1996;78:1380-4.
81. Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X, et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2765-70.
82. Crijns HJ, Gosselink AT, Lie KI. Propafenone versus disopyramide or maintenance of sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, doubleblind study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:145-52.
83. Marcus FI. The hazards of using type IC antiarrhythmic drugs for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990;66:366-7.
84. Murdock CJ, Kyles AE, Yeung-Lai-Wah JA, et al. Atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with propafenone. *Am J Cardiol* 1990;66:755-7.
85. Echt DS, Liebson PR, Mitchell B, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide and placebo. *New Engl J Med* 1991;324:781-8.
86. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999;84:270-7.
87. Wanless RS, Anderson K, Joy M, et al. Multicenter comparative study of the efficacy and safety of sotalol in the prophylactic treatment of patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1997;133:441-6.
88. Reynolds SC, Cantillon CO, Friedman PL, et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;71:558-63.

89. Lévy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320
90. Zipes and Jalife. *Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside.* W Saunders Philadelphia 1995
91. Falik R, Flores BT, Shaw L, et al. Relationship of steady-state serum concentrations of amiodarone and desethylamiodarone to therapeutic efficacy and adverse effects. *Am J Med* 1987;82:1102-1108
92. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990;82:51-59
93. Carey EL, Duff HJ, Roden DM, et al. Encainide and its metabolites: Comparative effects in man on ventricular arrhythmia and electrocardiographic intervals. *J Clin Invest* 1984;73:539-547
94. Woosley RL, Roden DM. Pharmacologic causes of arrhythmic actions of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1987;59:19E-25E
95. Chow MSS, White M, Lau CP, Fan C, Tang MO. Evaluation of CYP2D6 Oxidation of dextromethorphan and propafenone in a Chinese population with atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2001;41:92-6
96. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation, II: intraoperative electrophysiology mapping and description of the electrophysiological basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406-426
97. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, et al. Electrophysiologic basis, surgical development, and clinical results of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. *Adv Cardiac Surg* 1995;6:1-67
98. Kosakai Y, Kawaguchi AT, Isobe F, et al. Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:1049-1054
99. McCarthy PM, Gillinov AM, Castle L, et al. The Cox-Maze procedure: the Cleveland Clinic experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:25-29
100. Jessurum ER, van Hemel NM, Defauw AMT, et al. Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:1559-1567
101. Kottkamp H, Hindricks G, Hammel D, et al. Intraoperative radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation: a left atrial curative approach by elimination of anatomic «anchor» reentrant circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:772-780
102. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101:1409-1417
103. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999;100:1203-1208
104. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000;101:1138-1144
105. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-1216
106. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, et al. Atrial pacing periblation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2553-2558
107. The Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57
108. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91
109. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB, et al. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4
110. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194S-206S
111. The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation. Analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 1997;157:1237-40
112. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *JAMA* 1998;279:1273-7
113. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62
114. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7
115. Roijer A, Eskilsson J, Olsson B. Transoesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter. Selection of a low-risk group for immediate cardioversion. *Eur Heart J* 2000;21:837-47
116. Weigner MJ, Thomas LR, Patel U, et al. Early cardioversion of atrial fibrillation facilitated by transesophageal echocardiography: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year. *Am J Med* 2001;110:694-702
117. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-20
118. Bartel T, Erbel R, for the ACUTE Trial Investigators. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:2041-44
119. Seidl K, Rameken M, Droegemüller A, et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1436-42
120. Stellbrink C. Anticoagulation for Cardioversion using Enoxaparin (ACE). Hotline II, ESC Congress 2002, Berlin
121. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Circulation* 1996;94:390-7
122. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, et al. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1998;82:892-5
123. Asher CR, DiMengo JM, Arheart KL, et al. Atrial fibrillation early postoperatively following minimally invasive cardiac valvular surgery. *Am J Cardiol* 1999;84:744-7, A9
124. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56:539-49
125. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, et al. Supraventricular arrhythmia in patients having noncardiac surgery: clinical correlates and effect on length of stay. *Ann Intern Med* 1998;129:279-85
126. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, et al. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. A meta-analysis. *Circulation* 2002;106:75-80
127. Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:821-825
128. Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, et al. Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized pilot study. *Am Heart J* 2000;140:871-7
129. Ducceschi V, D'Andrea A, Galderisi M, et al. Risk predictors of paroxysmal atrial fibrillation following valve replacement. *Ital Heart J* 2001;2:507-12
130. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, et al. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:338-42
131. Dixon FE, Genton E, Vacek JL, et al. Factors predisposing to supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986;58:476-8
132. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, et al. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991;84:III-236-III-244

133. Davison R, Hartz R, Kaplan K, et al. Prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmia after coronary bypass surgery with oral verapamil: a randomized double-blind trial. *Ann Thorac Surg* 1985;39:336-9
134. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, et al. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992;69:963-5
135. Butler J, Harriss DR, Sinclair M, et al. Amiodarone prophylaxis for tachycardias after coronary artery surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br Heart J* 1993;70:56-60
136. Daoud EG, Strickberger A, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med* 1997;337:1785-91
137. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:343-7
138. Hohnloser SH, Meinertz T, Dambacher T, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone: results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J* 1991;121:89-95
139. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly. *Circulation* 2000;101:969-74
140. Pedersen OD, Bagger H, Køber L, Torp-Pedersen C for the TRACE Study group (TRAndolapril Cardiac Evaluation). The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:748-54
141. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, et al. Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation* 1998;97:965-70
142. Goudevenos JA, Katsouras CS, Graekas G, et al. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course. *Heart* 2000;83:29-34
143. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation* 1993;87:866-73
144. Davidson E, Weinberger I, Rotenberg Z, et al. Atrial fibrillation. Cause and time of onset. *Arch Intern Med* 1989;149:457-9
145. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52
146. Tan HL, Lie KI. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation. *Eur Heart J* 2001;22:458-64
147. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. *Circulation* 2000;102:858-64
148. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7

### Supplerende læsning:

Lip GYH. *Atrial Fibrillation in Clinical Practice*. Martin Dunitz Ltd., London 2001.

Lip G, Godtfredsen J. *Cardiac Arrhythmias - A Clinical Approach*. Mosby, Edinburgh, London, New York 2003.