

Kartläggning av patienter remitterade för lungvensisolering från
medicinklinikerna i Region Halland

Examensarbete i medicin

Anna Åsare-Dragic

Handledare: Docent Johan Engdahl

Medicinkliniken, Hallands sjukhus Halmstad

Institutionen för medicin

Sahlgrenska akademin



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2015

Abstract	3
Bakgrund	5
Epidemiologi	5
Komplikationer	5
Kategorisering av förmaksflimmer	6
Patofysiologi och klinisk bild	7
Principer för behandling	7
Flimmerablation	8
European Society of Cardiology (ESC) Guidelines 2012	9
Syfte	10
Vetenskaplig frågeställning	10
Metod	10
Datainsamling	10
Databearbetning	13
Etiska överväganden	13
Resultat	13
Demografiska data (Tabell 1)	13
Behandling med antiarytmika (Figur 1, Tabell 2)	16
Behandlande centra (Tabell 3, Tabell 4)	17
Akuta vårdtillfällen före och efter ingreppet (Figur 2)	18
Utfall och uppföljning (Tabell 6-9)	20
Diskussion	22
Primära fynd	22
Demografiska data	22
Behandling med antiarytmika	23
Behandlande centra	23
Akuta vårdtillfällen före och efter ingreppet	25
Utfall och uppföljning	25
Styrkor och svagheter	29
Konklusion	30
Populärvetenskaplig sammanfattning	30
Flimmerablation- ett operativt behandlingsalternativ vid flimmer	30
Tack	32
Referenser	33

Abstract

Master Thesis, Programme in Medicine, Survey of patients referred to pulmonary vein isolation for symptomatic atrial fibrillation in Region Halland, Anna Åsare-Dragic, 2015, Sahlgrenska Academy, Institution of Medicine, Gothenburg, Sweden

Background – Atrial fibrillation is the most common clinical arrhythmia with a prevalence increasing with age and cardiovascular disease. Complications are a five-fold risk of stroke, three-fold incidence of heart failure, doubled mortality and frequent hospitalizations.

Treatment includes electrocardioversion, drugs for rate and rhythm control and anticoagulation. Additional rhythm-regulating therapy is pulmonary veins isolation.

Radiofrequency energy terminates ectopic triggers in the area between the pulmonary veins and the left atrium. Current European and national guidelines recommend catheter ablation as second-line treatment for symptomatic drug-refractory atrial fibrillation, or as first-line therapy in a selected group.

Aim – To study patients referred to pulmonary vein isolation by the medical departments in Region Halland during 2013-2014. We aimed at studying patient volumes, adherence to treatment guidelines and short-term outcome including complications.

Methods – A retrospective medical record review with clinical and administrative data collected from the medical record system VAS in Region Halland analysed with descriptive statistics in Excel.

Results – The study population of 105 patients is predominately cardiovascular healthy with symptomatic, drug-refractory paroxysmal atrial fibrillation. Northern Halland refers a majority of 124 procedures. Arrhythmia Center Stockholm executed 80% of ablations. The waiting time for the operation was fulfilled according to Health Care Guarantee in half of the cases, however with great differences between ablation centres. One complication occurred, a femoral vein hematoma which had to be surgically treated. The adherence to 3-month follow-

up in southern Halland is 35% versus average 70% in northern Halland. Healthcare consumption post-ablation is reduced. The positive short-term outcome is 63%.

Conclusion - The clinical application of the method in Region Halland considering the referred patients comply with current national and European guidelines. A significant variation in remittance volume and 3-month follow-up occurs between the northern and southern Halland. Positive short-term outcome are similar to clinical studies.

Keywords: atrial fibrillation, pulmonary vein isolation, survey, follow-up, short-term outcome

Bakgrund

Epidemiologi

Förmaksflimmer (FF) är den vanligaste kliniska arytmien vilken ökar med åldern och hjärt-kärlsjukdomar. Den största patientgruppen är mellan 75-85 år (1). Inom en 50 års period bedöms prevalensen i Europa minst fördubblas relaterat till bland annat åldrande befolkningar. Män insjuknar i högre grad än kvinnor (2, 3). Livstidsrisken att utveckla förmaksflimmer efter 40 års ålder är cirka 25 % (4). Hjärtkärlsjukdomar och andra tillstånd associerade med FF är exempelvis hypertension, hjärtsvikt, klaffsjukdom, ischemisk hjärtsjukdom, diabetes mellitus, fetma och sömnapné (2, 5).

Prevalensen i Sveriges vuxna befolkning är runt 3 %, med en kraftig ökning efter 65 års ålder, vilket ger en förekomst av förmaksflimmer i åldersgruppen 75-85 år på 9-13 %. Då FF kan vara asymtomatiskt eller intermittent försvåras diagnostiseringen, alltså är den reella prevalensen troligen högre (6-8). Asymtomatiska förmaksflimmer kan utgöra mer än en tredjedel av totala antalet förmaksflimmer (9-12). Ungefär en tredjedel nydiagnostiserade FF upptäcks vid insjuknande i stroke (13).

Komplikationer

Viktiga kardiovaskulära komplikationer är en femfaldig riskökning för stroke (2, 14) och var tredje till femte stroke orsakas av FF (2, 7, 15). I åldersgruppen över 80 år som insjuknar i stroke har mer än 50 % förmaksflimmer (7, 15). Oavsett typ av FF är risken för stroke likvärdig (16-19) med ökad mortalitet, högre återfallsrisk, svårare sjukdomsförlopp och kvarstående restsymtom än vid stroke till följd av andra orsaker (20, 21). Incidensen för stroke i Sverige är årligen cirka 30000 insjuknade varav mer än 7000 har FF. Totala samhällskostnaderna för stroke i Sverige är omkring 18 miljarder (13).

För att bedöma strokerisken används en poängbaserad skattningsskala med akronymen CHA₂DS₂VASc. Högre poäng utgör högre risk med vardera 1 poäng för hjärtsvikt, hypertoni, diabetes mellitus, kärlsjukdom, ålder 65-74 år och kvinnligt kön medan tidigare stroke/TIA och ålder ≥ 75 år ger 2 poäng. Vid CHA₂DS₂VASc ≥ 2 poäng rekommenderas behandling med antikoagulation, men inte till patienter under 65 år utan andra riskfaktorer oavsett kön (1, 5, 22). I Sverige förekommer underbehandling framförallt hos äldre över 80 år och kvinnor samt en överbehandling av yngre män utan andra riskfaktorer med CHA₂DS₂VASc ≤ 1 poäng (8, 22, 23). Antikoagulation reducerar risken påtagligt för både stroke och den fördubblade mortalitetsrisken som förmaksflimmer innebär (1, 7, 24-29). Vidare finns en trefaldigt ökad förekomst av hjärtsvikt samt hög konsumtion av inneliggande sjukhusvård (1). En hälsoekonomisk beräkning av sammanlagda kostnaderna för FF i Sverige 2007 uppgick till ungefär 6,6 miljarder vilket är högt i förhållande till andra sjukdomar. Komplikationerna stroke och hjärtsvikt stod för hälften av utgifterna som tillsammans med inneliggande sjukhusvård för FF utgjorde huvuddelen av kostnaderna (30). Den totala effekten av hög morbiditet, mortalitet och minskad livskvalitet påverkar folkhälsan stort (31).

Kategorisering av förmaksflimmer

Enligt European Society of Cardiology (ESC) konsensusutlåtandet beträffande kateterburen och kirurgisk ablation vid förmaksflimmer 2012 klassificeras FF som paroxysmalt, persistent, långvarigt persistent eller permanent vilket syftar till dess duration, spontana omslag till sinusrytm samt behov av aktiv behandling. Paroxysmalt definieras som återkommande kortvariga episoder från några timmar upp till sju dygn med spontan återgång till sinusrytm eller om man konverterar till sinusrytm inom två dygn. Persistent kvarstår över en vecka innan spontant omslag till sinusrytm eller med hjälp av konvertering mellan två till sju dygn. Långvarigt persistent innebär att förmaksflimret pågått mer än 12 månader men är fortfarande aktuellt för rytmreglerande behandling vilket är skillnaden med permanent som betyder att

man accepterat att FF är kroniskt och slutat med rytmreglering (32).

Patofysiologi och klinisk bild

Förmaksflimmer karaktäriseras av en oorganiserad aktivering av förmaken vilket resulterar i nedsatt förmakskontraktion och en snabb oregelbunden rytm som sänker hjärtminutvolymen och kan orsaka besvärande symtom som hjärtklappning, andfåddhet och trötthet men även inga symtom alls. Mekanismerna bakom initiering och bevarande av FF är inte helt klarlagda men samband mellan och förekomst av ektopiska triggers runt lungvensmyrningarna, lokala re-entry fenomen och samtidig slumpvis spridning av elektriska impulser i förmaken beskrivs. Förmaksflimmer är en progressiv sjukdom via anatomiska och elektrofysiologiska förändringar av förmaken vilket sker när hjärtat har oregelbunden rytm som kan reduceras med omslag till sinusrytm (2, 32, 33). En annan förklaringsmodell är att FF är en konsekvens av en bakomliggande sjukdom med fibros i förmaken (34). Även autonoma nervsystemet kan befrämja FF genom dysfunktionell sympatisk och/eller parasympatisk aktivitet vilket påverkar elektrofysiologin i förmaken (32, 35, 36).

Principer för behandling

Generella behandlingsstrategier innefattar frekvens och rytmreglering med farmaka, elkonvertering och/eller icke-farmakologisk behandling samt tromboembolisk profylax med antikoagulation. Gällande antiarytmika är förväntad behandlingseffekt symtomlindring och behandlingsprincipen är att prova flera olika preparat om effekten av ett uteblir med säkerhet prioriterad framför effekt (2). Alla preparaten har en betydande biverkningsprofil såsom risk för proarytmi och andra organbiverkningar, exempelvis har Tambocor en god effekt på recidiv i arytmi men har ökad risk för proarytmier medan Cordarone har bäst effekt på recidiv i förmaksflimmer, kan användas vid strukturell hjärtsjukdom men har en ogynnsam extra-kardiell biverkningsprofil med hud, blod, tyreoida, lunga, och lever påverkan vilket även minskar compliance (37)

Flimmerablation

Metoden har sitt ursprung ur en klinisk studie i slutet av 90-talet av Haissaguerre et al som upptäckte att spontana elektriska impulser runt lungvensmyningarna i vänster förmak utlöser och underhåller förmaksflimmer hos en stor andel patienter med paroxysmalt förmaksflimmer vilka kunde symtomlindras genom kateterburen lungvensisolering med radiofrekvensenergi (38). Idag används manuell eller robotbaserad kateterteknik med framförallt radiofrekvens eller mindre förekommande kryoteknik. Utöver lungvensisolering ablateras även andra arytmogena områden i förmaken samt specifika linjer vid behov. Målet är total isolering mellan lungvenerna och vänster förmak. Behandling med antikoagulation initieras en månad före ingreppet och behålls under läkningsfasen (0-3 månader) då ingreppsrelaterade recidiv i arytmin orsakade av inflammationsprocessen är vanliga vilka behandlas med konvertering och/eller antiarytmika. Därefter beslutas om utsättning baserat på patientens CHA₂DS₂VASc totalpoäng (1, 2, 32).

Tidiga och sena komplikationer av allvarlig eller lindrig karaktär relaterade till ingreppet var enligt svenska kvalitetsregistret för kateterablation (2014) totalt 2,9 % och vanligt förekommande var hjärttamponad och pericardvätska, pseudoaneurysm samt blödningar. Även stroke/TIA samt sena komplikationer som lungvensstenos och esofagusfistel förekom i enstaka fall (39). En retrospektiv registerstudie av Deshmukh et al studerade 93 801 lungvensisoleringar i USA 2000–2010 i syfte att undersöka perioperativa komplikationsfrekvensen redovisar en total komplikationsfrekvens perioperativt på 3,5-5 % vid ablationscentra med en hög årsvolym av ingrepp, såsom de svenska centra (40). Det förekommer också att ingreppet inducerar andra förmaksarytmier (32).

Vidare är målet för kateterburen ablation vid förmaksflimmer symtomlindring och förbättrad livskvalitet. Rekommendationer för klinisk uppföljning är återbesök 3 månader efter

ingreppet därefter var sjätte månad upptill 2 år med någon typ av objektiv intermittent rytmmonitorering vid varje tillfälle (32).

Ett stort vetenskapligt underlag visar att flimmerablation jämfört med antiarytmika har bättre symtomlindrande korttidseffekt (41-44) och långtidseffekt främst vid paroxysmalt förmaksflimmer dock baserat på mindre antal vetenskapliga studier (45, 46). Vid icke-paroxysmalt förmaksflimmer redovisas också ett fördelaktigt kortsiktigt resultat jämfört med antiarytmika samt en positiv långsiktig effekt men det vetenskapliga underlaget är mindre (47, 48). För att uppnå den symtomlindrande effekten är det vanligt med upprepade ingrepp (41, 45). Även förbättrad livskvalitet efter flimmerablation jämfört med antiarytmika finns beskrivet (49).

European Society of Cardiology (ESC) Guidelines 2012

Riktlinjerna som beskrivs gäller förmaksflimmer utan eller med minimal strukturell hjärtsjukdom. Enligt aktuella europeiska behandlingsriktlinjer vid förmaksflimmer rekommenderas antiarytmika som förstahandsbehandling vid uttalat symtomatiskt förmaksflimmer. Förstahandspreparat är exempelvis Tambocor, Multaq och Sotalol därefter Cordarone. Sekundärbehandling med flimmerablation rekommenderas vid uttalat symtomatiskt, drog-refraktärt förmaksflimmer. Behandlingsrekommendationen omfattar alla typer av förmaksflimmer med starkast indikation för paroxysmalt. Vidare kan flimmerablation övervägas som förstahandsbehandling vid frånvaro av strukturell hjärtsjukdom och uttalat symtomatiskt paroxysmalt förmaksflimmer till en selekterad grupp baserat på patientens preferenser och noggrann analys av risker och fördelar. Behandlingen ska utföras av kvalificerad operatör på ett avancerat ablationscentra och bör innefatta lungvensisolering (1).

Med framtida växande äldre befolkningar utgör förmaksflimmer och dess komplikationer en utmaning för hälso – och sjukvården ur flera perspektiv både medicinskt och ekonomiskt.

Syfte

Att kartlägga patienter som genomgått lungvensisolering för förmaksflimmer en eller flera gånger remitterade från hjärtmottagningarna på Hallands sjukhus Halmstad (HSH), Hallands sjukhus Kungsbacka (HSK) och Hallands Sjukhus Varberg (HSV) som kvalitetsuppföljning av verksamheten.

Vetenskaplig frågeställning

Överensstämmer tillämpningen av lungvensisolering i klinisk praxis avseende de remitterade patienterna med nationella behandlingsriktlinjer och ESC Guidelines 2012? Hur blir utfallet av lungvensisolering baserat på subjektiv och objektiv arytmiörda vid uppföljning inklusive komplikationer upptill 12 mån efter ingreppet?

Metod

Då projektet utgör en kvalitetsuppföljning av rutinsjukvård valdes en retrospektiv studiedesign med datainsamling från Region Hallands journalsystem vårdadministrativt system (VAS) och vid behov it-stödet för sammanhållen journalföring Nationell Patientöversikt (NPÖ).

Datainsamling

Studiepopulationen omfattade patienter som genomgått lungvensisolering remitterade från hjärtmottagningarna på HSH, HSK och HSV från 2013 till och med 2014. Studiedeltagarna identifierades via klinikernas specialistremisser för ablation vid arytmi. Med begreppet flimmerablation avses kateterablation av lungvenerna samt övriga arytmogena områden i förmaken. Alla patienter som genomgick en eller flera lungvensisoleringar med diagnosen förmaksflimmer eller förmaksflimmer/fladder inkluderades liksom patienter med tidigare

ablationer. Diagnosen enbart förmaksfladder, alla övriga arytmier och ablationsmetoder samt ablationer utförda i samband med annan hjärtkirurgi exkluderades.

Kliniska bakgrundsdata som inhämtades var personnummer, ålder, kön, CHA₂DS₂VASc med totalpoäng och behandling med antikoagulation. Vidare datum för debut av förmaksflimmer där året angavs om inte exakt datum fanns tillgängligt. Även vilken typ av förmaksflimmer dvs. paroxysmalt, persistent eller permanent noterades enligt huvuddiagnos på operationsberättelsen.

Tidigare behandling med antal antiarytmika samt orsak till avslut insamlades. Orsakerna till avslut kategoriserades som ”biverkningar”, ”otillräcklig effekt”, ”ablation” eller ”terapisvikt” dvs. god recidivprofylax under en tidsperiod som sedan avtar. Ingående antiarytmika var Tambocor, Sotalol, Multaq och Cordarone. Fler antiarytmika än dessa fyra lades till på variabeln antal antiarytmika. Avsaknad av tidigare behandling med antiarytmika och dess orsaker dokumenterades och grupperades enligt följande: ”negativt inställd till läkemedel”, ”kontraindikationer” eller ”ablation prioriteras”. Likaså behandling med antiarytmika efter ablationen och orsaker beskrevs som ”ja, kvarstår”, ”postablations kur” samt ”ja, avslutas pga. biverkningar”.

Ytterligare variabler studerade var antal tidigare ablationer, antalet akuta vårdtillfällen med anledning av arytmier inom slutenvården 24 månader innan behandlingsdatum, vänsterkammar-ejektionsfraktion (LVEF) som normal över 40-60 % samt vänster förmaksarea (LAA) definierad som normal eller dilaterad vid remisstillfället. Dessutom nyttjades en validerad symtomskattningsskala vid förmaksflimmer, EHRA-skalan (European Heart Rhythm Association), vilken innefattar stegen ”I = symtomfrihet, II = milda symtom

utan påverkan på normala aktiviteter, III = svåra symtom där normala aktiviteter påverkas och IV = mycket svåra symtom där normala aktiviteter kraftigt begränsas” (50). Ytterligare administrativ data var datum för remiss respektive remissinstans: hjärtmottagningarna på HSH, HSK och HSV, ablationscentra: Arytmikliniken Lund, Arytmi Center Stockholm (ACS), Kardiologi Linköping, Kardiologi Sahlgrenska Universitetssjukhus (SU) eller Medicin Örebro. Andra data som inkluderades var behandlingsdatum, väntetid mellan remissdatum och behandlingsdatum, tidiga och sena komplikationer av allvarigare eller lindrigare karaktär, re-ablation samt totalt antal ablationer.

Vidare antecknades information angående utfallet och uppföljning efter ingreppet som antalet akuta vårdtillfällen med anledning av arytm i slutenvården 3 månader efter behandlingsdatum samt antalet akuta vårdtillfällen med anledning av arytm i slutenvården 3-12 månader efter behandlingsdatum. Indelningen i tidsperioder grundade sig på läkningsfasen efter lungvensisoleringen som i sig kan ge upphov till arytm i och därför inte betraktades som recidiv samt att största andelen recidiv i arytmin uppstår inom 12 månader (51-53). Slutligen beskrevs uppföljning av effekt omkring 3, 6 och upp till 12 månader med utfallen ”förbättrad arytmi subjektivt och/eller objektivt jämfört med pre-ablation”, ”oförändrad arytmi subjektivt och/eller objektivt jämfört med pre-ablation”, ”försämrade arytmi subjektivt och/eller objektivt jämfört med pre-ablation” samt ”re-ablation”. Om uppföljningen bestod av ett reellt återbesök förtydligades detta med siffran ett framför utfallet, siffran två avseende intermittent rytmmonitorering med 24/48-tim Holterregistrering och siffran tre övrigt exempelvis besök på flimmermottagning och kontakt per telefon. Vid analysen gjordes ett urval av ablationer baserat på tidpunkten för ingreppet vilka var tillgängliga för 12 månaders uppföljning.

Databearbetning

Deskriptiv statistik i Excel redovisades med hjälp av tabeller och figurer med stapeldiagram.

Vid beräkning av procent användes hela tal med avrundning uppåt. Pearsons Chi²-test användes som signifikanstest.

Etiska överväganden

Data med patientuppgifter från journalsystemet VAS lagras i Region Hallands nätverk med lösenordsskydd för att skydda patientens integritet. Åtkomst till NPÖ erhålls via VAS och är därmed också lösenordsskyddat. Då projektet ses som kvalitetsuppföljning av rutinsjukvård genomförs ingen prövning hos etikprövningsnämnd. Projektet är godkänt av respektive verksamhetschefer.

Resultat

Under tidsperioden 24 juli 2012 till och med 22 december 2014 remitterades 108 patienter till lungvensisolering. Totalt 105 studiedeltagare och 124 lungvensisoleringar inkluderades varav 19 studiepatienter genomgår två eller flera ingrepp. Ablationerna utförs mellan 17 jan 2013 till och med 4 april 2015. Bortfall av tre patienter förklaras av nedsatt allmäntillstånd vid ingreppet som uteblev, ablation utförd utomlands samt ablation gjord i samband med annan akut hjärtkirurgi. Databearbetningen pågick till 23 oktober 2015 vilket innefattar 86 studiepatienter och 100 lungvensisoleringar tillgängliga för 12 månaders uppföljning.

Demografiska data (Tabell 1)

Sammanfattningsvis var merparten män (73 %). Angående ålder var intervallet 32-80 år samt medianen 65,5 år. Duration av förmaksflimmer varierar mellan 0-32 år med medianen 6 år. Avseende typ av förmaksflimmer är majoriteten paroxysmalt (79 %) därefter persistent (18 %) och permanent (3 %). Kombinationsdiagnosen förmaksflimmer/fladder förekommer 23 %. Symtomatiska förmaksflimmer med påverkan på normala aktiviteter enligt EHRA-skalan steg III dominerar (68 %). Enligt CHA₂DS₂-VASc är den vanligast förekommande

kardiovaskulära riskfaktorn hypertoni (46 %) medan diabetes, tidigare stroke/TIA och vaskulär sjukdom uppträder i mindre omfattning, vardera runt 10 %. Totalt 51 % erhåller ≥ 2 poäng av vilka 98 % står på kontinuerlig behandling med antikoagulation. Gällande hjärtfunktion har samtliga normal LVEF samt 30 % dilaterad LAA. Beträffande antal tidigare ablationer innan studieperioden utgör största delen inga tidigare ablationer (73 %) (tabell 1).

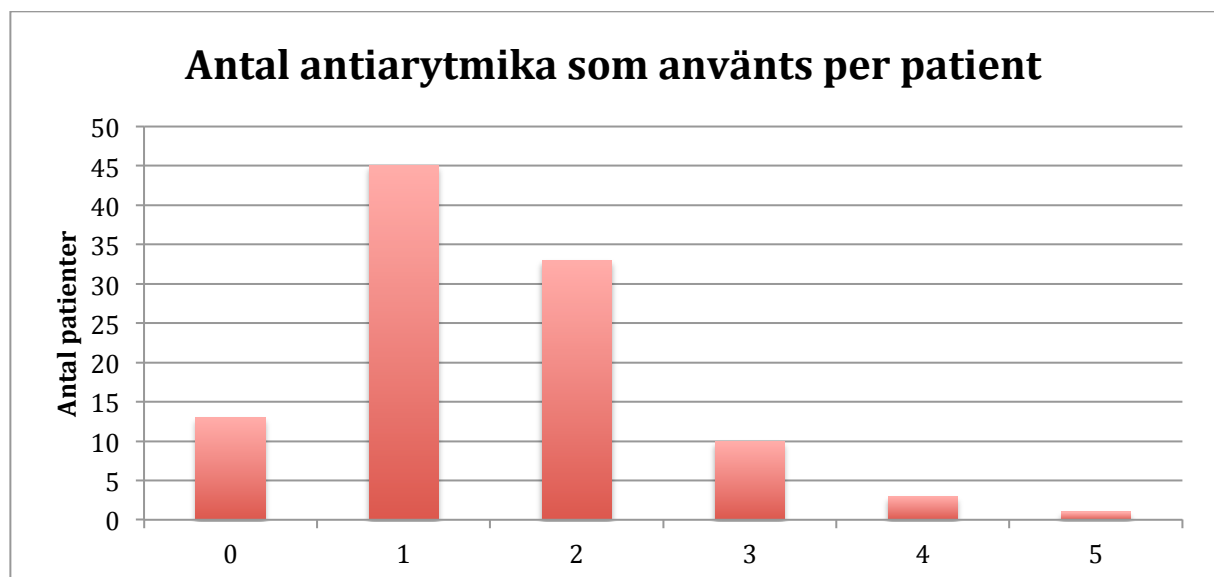
Tabell 1. Demografiska data

Ålder	antal	% (n=105)
<i>intervall (år)</i>	32-80	
<i>median (år)</i>	65,5	
Kön		
<i>män</i>	77	73 %
<i>kvinnor</i>	28	27 %
Duration förmaksflimmer		
<i>intervall (år)</i>	0-32	
<i>median (år)</i>	6	
Typ av förmaksflimmer		
<i>paroxysmalt</i>	83	79 %
<i>persistent</i>	19	18 %
<i>långvarigt persistent</i>	3	3 %
CHA₂DS₂-VASc		
<i>CHF</i>	0	0 %
<i>HT</i>	48	46 %
<i>A ≥ 75 år</i>	11	10 %
<i>D</i>	11	10 %
<i>S/TIA</i>	12	11 %
<i>V</i>	13	12 %
<i>A 65-74 år</i>	43	37 %
<i>Sc</i>	28	27 %
CHA₂DS₂-VASc total		
<i>0 poäng</i>	30	29 %
<i>1 poäng</i>	21	20 %
<i>≥ 2 poäng</i>	54	51 %
LVEF		
<i>normal</i>	105	100 %
LAA		
<i>normal</i>	74	70 %
<i>dilaterad</i>	31	30 %
EHRA		
<i>I</i>	0	0 %
<i>II</i>	30	29 %
<i>III</i>	72	68 %
<i>IV</i>	3	3 %
Tidigare ablationer		
<i>0</i>	77	73 %
<i>1</i>	19	18 %
<i>≥2</i>	9	9 %

CHF – hjärtsvikt; HT – hypertoni; A – ålder; D – diabetes; S/TIA – stroke/transitorisk ischemisk attack; V – vaskulär; Sc – kön; LVEF – vänsterkammar-ejektionsfraktion; LA A – vänster förmaksarea; EHRA - European Heart Rhythm Association

Behandling med antiarytmika (Figur 1, Tabell 2)

Förekomst av farmakologisk antiarytmisk terapi före lungvensisoleringen visar att 92 av 105 patienter (88 %) har provat antiarytmika med i genomsnitt 1,5 preparat. Fördelningen av antal preparat per studiedeltagare visar att mer än hälften använder ≥ 2 medel (51 %) (figur 1). Mest frekvent använda preparat är Tambocor (54 %) och Codarone (49 %) (tabell 2). Generellt finns två framträdande orsaker till avbrytande av behandling före ablation av farmakologisk behandling: otillräcklig effekt (46 %) och biverkningar (36 %). Multaq uppvisar största andelen otillräcklig effekt (70 %), medan Tambocor i hälften av fallen utsätts som följd av biverkningar. Cordarone skiljer sig delvis i förhållande till övriga antiarytmika genom att ablationen utgör ett större skäl till seponering. Av resterande 10 % som inte behandlar med antiarytmika före ingreppet är främsta motivet negativ inställning till läkemedel. Vid tre av samtliga 124 lungvensisoleringar väljs ablation som förstahandsbehandling. Efter ingreppet kvarstår omkring 44 % av alla studiepatienter på antiarytmika intermittent under läkningsfasen (0-3 månader efter ingreppet) eller längre. Totalt återinsätts 12 % av alla studiedeltagare på antiarytmika tillsvidare.



Figur 1. Behandling med antiarytmika före ablation (n=105)

Tabell 2 Fördelning av antiarytmika i samband med ablation

Preparat	antal	% (n=92)
<i>Tambocor</i>	50	54%
<i>Sotalol</i>	20	22%
<i>Multaq</i>	37	40%
<i>Cordarone</i>	45	49%

Behandlande centra (Tabell 3, Tabell 4)

Specialistremisserna utfärdas i huvudpart av hjärtmottagningen HSV (54 %), följt av

Kardiologi HSK (31 %) samt hjärtmottagningen HSH (15 %). I tabell 3 redogörs fakta runt

ablationstillfälle. Översiktligt beskrivs väntetiden mellan remissdatum till behandlingsdatum

med intervall 23-362 dagar, medianen 91 dagar samt andel > 6 månader (12 %). I tabell 3

visas även fördelning av ablationscentra vilket åskådliggör att majoriteten av ablationerna

utförs på ACS (82 %). Angående väntetiden mellan remissdatum och behandlingsdatum per

ablationscentra genomför ACS 95 % av alla ingrepp inom 120 dagar medan ett ingrepp har

väntetid över 180 dagar. Arytmikliniken i Lund genomför 82 % av alla ablationer efter 180

dagar vilket utgör 75 % av samtliga ingrepp med > 6 månaders väntetid mellan remissdatum

och behandlingsdatum (tabell 4). Alla patienter erhöll sedvanlig antikoagulation enligt rutin

vid lungvensisolering. Komplikationer i samband med ingreppen utgör fyra stycken

ljumskblödningar varav en behandlas kirurgiskt och tre konservativt. Inga ytterligare

allvarliga eller sena komplikationer samt dödsfall förekommer.

Tabell 3. Väntetider och fördelning av ablationscentra

Väntetid	antal	% (n=124)
<i>intervall (dagar)</i>	23-362	
<i>median (dagar)</i>	91	
<i>≥ 90 (dagar)</i>	64	52 %
<i>Andel >6 mån</i>	12	10 %
Ablationscentra		
<i>ACS</i>	102	82 %
<i>Arytmikliniken Lund</i>	11	9 %
<i>Kardiologi Linköping</i>	6	5 %
<i>Kardiologi SU</i>	3	2 %
<i>Medicin Örebro</i>	2	2 %

ACS – Arytmi Center Stockholm, SU – Sahlgrenska Universitetssjukhus

Tabell 4. Väntetid per ablationscentra

Ablationscentra	antal rem	intervall	≤90 dgr	91-120 dgr	120-180 dgr	≥180 dgr
ACS	102	23-201	59	38	4	1
Arytmikliniken Lund	11	118-362	0	1	1	9
Kardiologi Linköping	6	74-187	1	2	2	1
Kardiologi SU	3	54-352	1	0	1	1
Medicin Örebro	2	100-136	0	1	1	0
Totalt	124		61	42	9	12

ACS – Arytmi Center Stockholm, SU – Sahlgrenska Universitetssjukhus; rem – remisser; dgr - dagar

Akuta vårdtillfällen före och efter ingreppet (Figur 2)

Under studieperioden genomgår 19 patienter re-ablation. Beräkningarna av vårdtillfällen

baseras på dessa patienters första ingrepp. Antalet akuta vårdtillfällen inom

öppen/slutenvården 24 månader före ablationen bygger på 105 patienter. Sammanlagt

konsumeras 375 vårdtillfällen med intervallen 0-18 stycken per patient. Andelen patienter

utan något vårdtillfälle är 15 % samt ≤5 vårdtillfällen 76 %. Antalet akuta vårdtillfällen inom

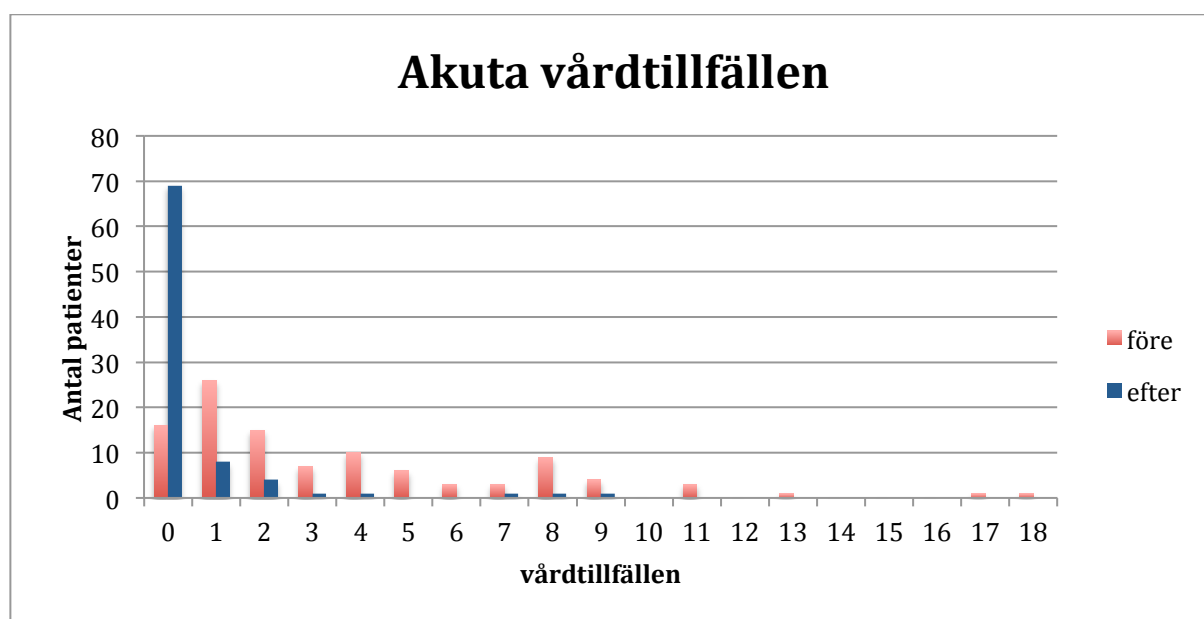
öppen/slutenvården mellan 3-12 månader efter ablationen grundas på 86 patienter tillgängliga

för 12 månaders uppföljning. Av dessa re-abladeras 14 stycken varav 12 stycken inom ett år

och för dessa patienter räknas akuta vårdtillfällen fram till re-ablationen. Totalt antal

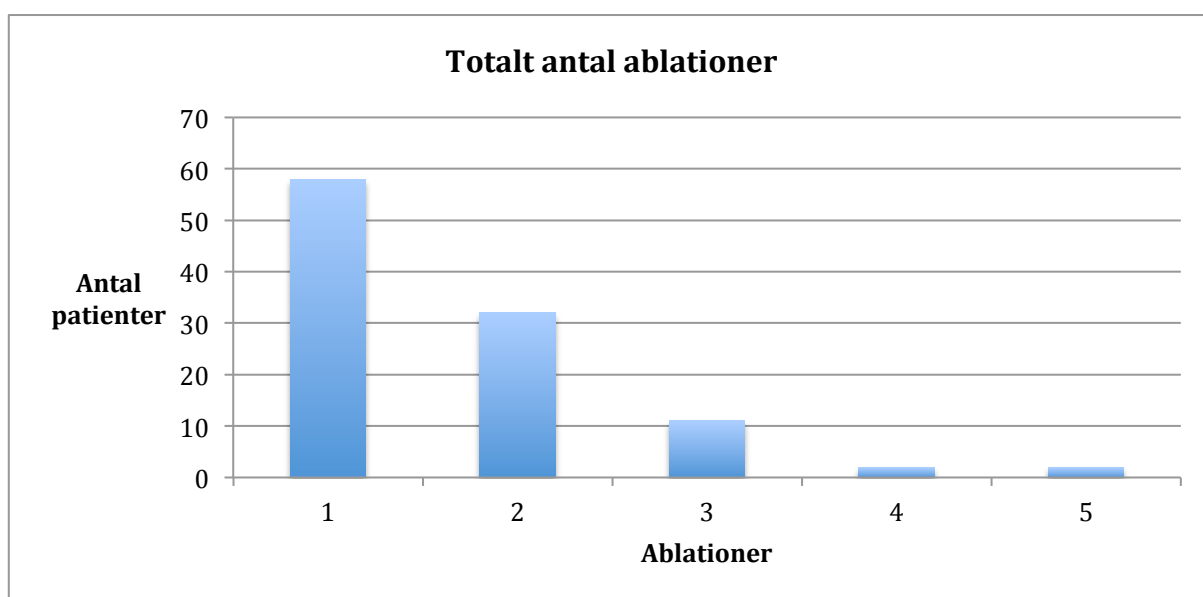
vårdtillfällen minskar till 47 vårdtillfällen med intervallen 0-9 stycken per patient. Andelen

patienter utan något vårdtillfälle ökar till 80 % liksom ≤5 vårdtillfällen till 97 % (figur 2).



Figur 2. Totala antalet akuta vårdtillfällen 24 mån före (n=105) och 3-12 mån efter ingreppet (n=86). Vid re-ablation används första ingreppet i beräkningen av vårdtillfällen

Angående totala antalet ablationer per studiedeltagare genomgår majoriteten ett (55 %) eller två (30 %) ingrepp med intervallen 1-5 ingrepp (figur 3). Tendenser till skillnader i demografiska data relaterat till ökat antal totala ingrepp är längre duration av förmaksflimmer, högre förekomst av hypertoni samt förstörd LAA (tabell 5). Av 28 studiepatienter (27 %) genomför 25 en re-ablation och tre två re-ablationer, totalt 31 ingrepp (25 %). Även denna grupp uppvisar större andel dilaterad LAA (46 %) i förhållande till gruppen med sammanlagt en ablation (22 %), (p-värde 0,023).



Figur 3. Totala antalet ablationer per studiedeltagare (n=105)

Tabell 5. Skillnader i demografiska data efter totala antalet ablationer

Antal ablationer	1	2	≥3
<i>antal patienter</i>	58	32	15
Duration förmaksflimmer			
<i>intervall (år)</i>	0-21	1-32	3- 27
<i>median (år)</i>	5	6	13
HT	38 %	53 %	60 %
LAA dilaterad	22 %	38 %	40 %

HT – hypertoni; LAA – vänster förmaksarea

Utfall och uppföljning (Tabell 6-9)

Uppföljningsrutiner efter flimmerablation skiljer sig mellan ablationscentra. Gemensamt är ett återbesök till remitterande instans vid 3-4 månader efter ingreppet. Därefter efterfrågar ACS 24/48-tim Holterregistrering vid 6 respektive 12 mån och Arytmikliniken Lund ytterligare ett återbesök samt 24-tim Holterregistrering vid 12 mån. Redovisning av återbesök 3 månader efter ablation per remitterande instans visar att hjärtmottagningen HSV har störst andel återbesök (82 %) medan hjärtmottagningen HSH har minst andel (35 %) (tabell 6). Samtliga klinikers totala andel återbesök 3 månader efter ablation är ungefär två tredjedelar (68 %). Avseende återbesök efter ingreppet till remittent vid något tillfälle under studieperioden förekommer minst ett återbesök med fyra undantag som förklaras av tidig re-ablation, uppföljning i annan region, ytterligare planerad uppföljning samt uppföljning via telefon.

Tabell 6. Återbesök 3 månader efter ablation per remitterande instans

Instans	antal ablationer	antal återbesök	andel återbesök
Hjärtmottagning HSV	66	54	82 %
Hjärtmottagning HSH	20	7	35 %
Kardiologi HSK	38	21	55 %

HSV – Hallands sjukhus Varberg; HSH - Hallands sjukhus Halmstad; HSK – Hallands sjukhus Kungsbacka (n=124)

Total uppföljning består av sammanlagda andelen återbesök, 24/48-tim Holterregistrering samt övrigt vilket omfattar andra vårdkontakter relaterade till arytmin exempelvis kontakt per telefon och besök på flimmermottagning. I tabell 7 presenteras total uppföljning upptill 12 månader efter ablation per remitterande instans vilken visar att hjärtmottagningen HSH ökar andelen uppföljning till 78 % vid 3 månader, Kardiologi HSK har högst andel uppföljning vid 6 månader (91 %) medan hjärtmottagningen HSV har minst andel uppföljning vid 12 månader (66 %). Vidare framkommer att klinikernas sammanlagda uppföljning vid 12 månader efter ablation är 71 %, andelen re-abladerade 18 % samt ett bortfall på 11 % vilket redovisas specifikt i tabell 8. Vanligaste orsaken till bortfall är ytterligare planerad men inte genomförd uppföljning.

Tabell 7. Total uppföljning upptill 12 mån efter ablation per remitterande instans

Instans	antal ablationer	3 mån	6 mån	12 mån	12 mån re-ablation	12 mån bortfall
<i>Hjärtmottagning HSV</i>	50	45 (90 %)	36 (72 %)	33 (66 %)	11 (22 %)	6 (12 %)
<i>Hjärtmottagning HSH</i>	18	14 (78 %)	13 (72 %)	13 (72 %)	2 (11 %)	3 (17 %)
<i>Kardiologi HSK</i>	32	23 (72 %)	29 (91 %)	25 (78 %)	5 (16 %)	2 (6 %)
<i>Total andel</i>	100	82%	78%	71%	18%	11%

HSV – Hallands sjukhus Varberg; HSH - Hallands sjukhus Halmstad; HSK – Hallands sjukhus Kungsbacka

Tabell 8. Bortfall 12 mån efter ablation per remitterande instans

Instans	antal ablationer	Y P Uppf	I Y P Uppf	perm ffr	R re-abl	bortfall	
<i>Hjärtmottagning HSV</i>	50		2	1	1	2	6 (12 %)
<i>Hjärtmottagning HSH</i>	18			2	1		3 (17 %)
<i>Kardiologi HSK</i>	32		2				2 (6 %)
<i>Total andel</i>	100		36%	27%	18%	18%	11%

HSV – Hallands sjukhus Varberg; HSH - Hallands sjukhus Halmstad; HSK – Hallands sjukhus Kungsbacka; Y P Uppf – ytterligare planerad uppföljning; I Y P Uppf – ingen ytterligare planerad uppföljning; perm ff – permanent förmaksflimmer; R re-abl – remiss re-ablation

Slutligen utvärdering av effekt enligt utfallen: förbättrad, oförändrad eller försämrad

arytmibörda subjektivt och/eller objektivt jämfört med pre-ablation samt re-ablation vilka grundas på subjektiv och/eller objektiv information om arytmibörda vid återbesök, 24/48-tim Holterregistrering eller övrig uppföljning. Av 100 ingrepp tillgängliga för uppföljning 12 månader efter ablation har 63 % förbättrad arytmibörda subjektivt och/eller objektivt jämfört med pre-ablation, 8 % uppvisar oförändrad arytmibörda subjektivt och/eller objektivt jämfört med pre-ablation och 18 % har re-abladerats (tabell 9). Informationen saknas för 11 %.

Tabell 9. Uppföljning effekt 12 mån efter ablation

Utfall	antal ablationer	andel
<i>förbättrad</i>	63	63 %
<i>oförändrad</i>	8	8 %
<i>försämrad</i>	0	0 %
<i>re-ablation</i>	18	18 %
<i>bortfall</i>	11	11 %
<i>Totalt</i>	100	

Förbättrad; oförändrad; försämrad avser subjektiv och/eller objektiv arytmibörda jämfört med pre-ablation som framkommer vid återbesök, 24/48-tim Holterregistrering eller övrig uppföljning

Diskussion

Primära fynd

Den kliniska tillämpningen av metoden i Region Halland avseende de remitterade patienterna överensstämmer med europeiska behandlingsriktlinjer vid förmaksflimmer angående indikation och urval av patienter (1). Däremot föreligger en markant skillnad i remitterad volym och tidig uppföljning av patienter i södra Halland jämfört med norra Halland. Beträffande fördelning av ablationer per ablationscentra utförs huvuddelen på ACS. Gällande väntetiden mellan remissdatum till behandlingsdatum uppfylls vårdgarantin i cirka hälften av fallen men det finns en variation mellan ingående ablationscentra. Komplikationsfrekvensen är låg och inga allvarliga komplikationer eller dödsfall förekommer förutom en ljumskblödning som kräver kirurgisk behandling.

Demografiska data

Studiepopulationen är förhållandevis kardiovaskulärt frisk med övervägande uttalat symtomatiskt, drog-refraktärt och paroxysmalt förmaksflimmer vilket avspeglar aktuella europeiska behandlingsriktlinjers rekommendationer om sekundär behandling med lungvensisolering vid förmaksflimmer (1). Det överensstämmer även med nyare rekommendationer från amerikanska behandlingsriktlinjer vid förmaksflimmer samt svenska behandlingsriktlinjers för hjärtsjukvård (5, 22).

I förhållande till kliniska studier verkar studiepopulationens demografi representativ avseende könsfördelning, andelen symtomatiskt paroxysmalt förmaksflimmer, kardiovaskulära riskfaktorer och sjuklighet samt tidigare behandlingsförsök med antiarytmika (51, 52). En skillnad är att studiernas patientgrupper är yngre (medelålder 58 och 60 år) jämfört med denna studiepopulation (medianålder 65,5 år). Enligt svenska ablationsregistrets årsrapport 2014 är även riksgenomsnittet yngre (61 år) samt att typen av förmaksflimmer som föranledde ablation var lika stor andel paroxysmalt och persistent förmaksflimmer (39). En förklaring

kan vara att man i Region Halland remitterar patienterna till flimmerablation i ett senare skede och är mer restriktiv med att remittera patienter med icke-paroxysmalt förmaksflimmer. En annan skillnad är att patienter som tidigare genomgått lungvensisolering inkluderades i detta arbete vilket är förenligt med syftet att kartlägga de patienter som genomgår ett eller flera ingrepp. Behovet av upprepade ingrepp finns beskrivit i kliniska studier (41, 45, 54) därmed tillskrivs största andelen recidiv i arytmin troligen sjukdomen, inte tidigare ablation.

Behandling med antiarytmika

Nästan 9 av 10 gjort behandlingsförsök med ett eller flera antiarytmika före

lungvensisoleringen och vanligast förekommande preparat är Tambocor och Cordarone varav det sistnämnda oftare förskrivs efter övriga antiarytmika provats vilket är i linje med aktuella europeiska behandlingsrekommendationer om förstahandsbehandling med antiarytmika vid förmaksflimmer (1) liksom tidigare nämnda amerikanska samt svenska behandlingsriktlinjers för hjärtsjukvård (5, 22).

Behandlande centra

Under studieperioden utfärdas specialistremisserna för flimmerablation i Region Halland med en stor majoritet (85 %) från norra Halland (hjärtmottagningen HSV och kardiologi HSK). Då studiepopulationen matchar de aktuella europeiska behandlingsriktlinjernas rekommendationer om flimmerablation sker troligen ingen över-remittering.

Upptagningsområdena i norra och södra Halland är förhållandevis lika stora alltså är andelen möjliga patienter med förmaksflimmer att remittera jämförbara. Enligt svenska ablationsregistrets årsrapport 2014 utförs 184 flimmerablationer per miljon invånare (39). Det motsvarar ungefär 28,5 ablationer under 2014 i södra Halland. Under studieperioden utförs 20 ingrepp mellan januari 2013 och april 2015 remitterade från södra Halland. Alltså erhåller en mindre andel patienter flimmerablation än förväntat i södra Halland med tänkbara konsekvensen att det finns en grupp obehandlade patienter i södra Halland som inte får möjlighet att utnyttja denna symtomlindrande behandlingsmetod. En tänkbar orsak kan vara

mindre tillgänglighet till kardiologisk öppenvård jämfört med norra Halland. Eventuellt kan också personliga preferenser för eller emot en behandlingsmetod påverka följsamheten till aktuella behandlingsriktlinjer liksom valet att remittera eller inte remittera.

Angående fördelningen av ablationer per ablationscentra utmärker sig ACS genom att utföra en klar majoritet av ingreppen (82 %). Även på nationell nivå genomför ACS fler lungvensisoleringar än övriga ingående ablationscentra (39). En anledning till fördelningen av ablationer per ablationscentra kan vara att ACS är en privat vårdgivare till skillnad från resterande centra därmed behöver det lokala upptagningsområdet inte prioriteras. Detta kan eventuellt också förklara olikheterna i väntetider eftersom ACS överlag har kortast väntetider och utför 95 % av alla ingrepp inom 4 månader från remissdatum medan Arytmikliniken Lund har längst väntetider och svarar för tre fjärdedelar av alla ingrepp med mer än 6 månader väntetid. Generellt klaras vårdgarantin för specialistvård i runt hälften av flimmerablationerna. Enligt myndigheten för vårdanalys uppföljning av den nationella vårdgarantin redovisas att tidsgränsen på 90 dagar för specialistsjukvård infrias i ungefär 90 % av fallen 2014 med en generell tendens till ökade väntetider för operation (55). Denna tendens bekräftas i svenska ablationsregistrets årsrapport 2014 som visar att de senaste 10 årens ökning av antalet utförda flimmerablationer succesivt avstannat på senare år (39). Alltså kan tillgängligheten för patienterna minska genom obalans mellan metodens utbud och efterfrågan.

Slutligen beträffande antalet tidiga och sena komplikationer utgörs en allvarlig komplikation av en kirurgiskt åtgärdad ljumskblödning med förlängd vårdtid medan tre inte påverkade vårdtiden. Inga ytterligare allvarliga komplikationer eller dödsfall förekom.

Komplikationsfrekvensen är låg vilket är rimligt relaterat till studiepopulationens storlek.

Akuta vårdtillfällen före och efter ingreppet

Minskningen i vårdkonsumtion efter ablation innefattar både totala antalet vårdtillfällen och en ökning av andelen patienter utan något vårdtillfälle. Intressant är att andelen patienter som sökt vård orsakad av arytmier efter flimmerablation i detta material är 20 %. Arbello et al redovisar att 21,2 % varit vårdade på sjukhus för arytmier vid 1-års uppföljningen (51) I Sverige har 18 % sökt vård relaterat till ingreppet (39) En metaanalys av Piccini et al beskriver en reducering av inneliggande vård med två tredjedelar efter flimmerablation (44) Att reducera vårdkonsumtionen är gynnsamt hälsoekonomiskt liksom för den enskilde patientens sjukdomsburden och livskvalitet.

Utfall och uppföljning

Klinisk uppföljning efter flimmerablation i Region Halland baserar sig på respektive ablationscentras postoperativa rekommendationer vilka varierar förutom ett återbesök till remitterande instans vid 3-4 månader. I Region Halland är andelen återbesök vid 3 månader ungefär två tredjedelar, med tydliga variationer mellan klinikerna, vilket kan tyckas vara lite i underkant efter en invasiv och påkostad behandling. Den totala uppföljningen upptill ett år är förhållandevis hög. Generellt har norra Halland högst andel total uppföljning jämfört med södra Halland. Lägre tillgänglighet på kardiologisk öppenvård jämfört med norra Halland kan vara en förklaring till mindre andel uppföljning.

Utöver återbesök och övrig uppföljning används även kortvarig intermittent rytmmonitorering på samtliga patienter i form av 24/48-tim Holterregistreringar som objektiv utvärdering av behandlingen vilket kan ifrågasättas om det är den mest optimala metoden. Symtombaserad och intermittent rytmmonitorering undervärderar recidiv efter flimmerablation beroende på förmaksflimrets episodiska karaktär samt hög förekomst av asymtomatiska recidiv även hos patienter med uttalat symtomatiska förmaksflimmer före ingreppet. Kännedom om asymtomatiska recidiv är viktigt för att kunna motverka tromboemboliska och

kardiovaskulära komplikationer på ett adekvat sätt (56-58). Vidare föreligger ett lågt samband mellan subjektiva symptom och objektivt registrerade arytmier (57, 59). En låg intensitet av intermittent rytmmonitorering (frekvens och duration) korrelerar med mindre sensitivitet att upptäcka recidiv av förmaksflimmer (57, 60-62). Kontinuerlig rytmmonitorering med hjärtmonitorer har högst känslighet att upptäcka recidiv (57, 61-63) men är idag inte utbredd i kliniken pga. kostnader och invasivitet (64). 7 dagars Holterregistreringar ger dubbelt så stort utbyte att upptäcka återfallen i arytmin (60, 65) vilket kan vara adekvat att använda i klinisk uppföljning efter flimmerablation. Däremot minskar längre duration av intermittent rytmmonitorering patienternas compliance till metoden (32, 57).

Den faktiska uppföljningen i Region Halland baserad på ablationscentrats postoperativa rekommendationer har en diskrepans till aktuella europeiska rekommendationer och kan underskatta andelen symtomatiska och framförallt asymtomatiska recidiv efter flimmerablation, sena komplikationer samt överskatta metodens effekt vilket är ogynnsamt ur ett kliniskt perspektiv. Även Arbelo et al beskriver en olikhet mellan europeiska rekommendationer och den faktiska uppföljningen i Europa avseende mindre andel återbesök i förhållande telefonuppföljning vid 12 månader, nästan 80 % hade genomfört enstaka standard-EKG och endast 57 % upprepade långvarig (≥ 24 -tim) intermittent rytmmonitorering. Västra och norra Europa följde rekommendationerna i ännu lägre grad (51). Systematisk och standardiserad klinisk uppföljning efter flimmerablation för patienter utan kontinuerlig hjärtmonitor med regelbundna återbesök under längre tid kombinerat med högre intensitet av intermittent rytmmonitorering borde ge en möjlighet till mer adekvat behandling för att motverka sjukdomsprogression samt tromboemboliska och kardiovaskulära komplikationer vilket är hälsoekonomiskt fördelaktigt för samhället och livskvalitetbefrämjande för den enskilde individen.

Totala antalet ablationers fördelning visar att knappt hälften av patienterna har genomgått mer än ett ingrepp och 27 % re-abladeras en eller flera gånger under studieperioden. Vid 12 månaders uppföljning har en 63 % förbättrats subjektivt och/eller objektivt jämfört med före ingreppet. Endast 1 av 10 behandlas med antiarytmika. Förstorad LAA var associerat med ökat antal totala ablationer och sambandet var tydligare mellan gruppen re-abladerade i förhållande till gruppen gjort sammanlagt en flimmerablation. Enligt en metaanalys med 7217 patienter som genomgår flimmerablation är riskfaktorer för recidiv efter ingreppet tidigt recidiv i arytmin (inom 30 dagar efter ablation), valvulärt förmaksflimmer, förstorad LAA över 50 mm samt icke-paroxysmalt förmaksflimmer (66). Förutom dilaterad LAA kunde övriga riskfaktorer inte upptäckas i materialet vilket rimligen beror på för liten studiepopulation.

Avseende metodens symtomlindrande effekt och behovet av upprepade ingrepp för att uppnå detta överensstämmer med vetenskapliga studier. Metaanalyser visar att kateterburen ablation vid förmaksflimmer är fördelaktigt jämfört med antiarytmika. Symtomfrihet efter ett ingrepp är upptill 60 % medan upprepade ingrepp ger symtomlindring i 70-80 % (41-45). I kohorterna av Areblo et al och Van Brabrandt et är resultatet efter en förstagångsbehandling är något lägre runt 50 % symtomfria inklusive re-ablationer och behandling med antiarytmika (51, 52). I en ny systematisk review och metaanalys av Khan et al jämfördes flimmerablation mot antiarytmika som förstahands och andrahandsbehandling. Resultatet från 11 randomiserad kontrollerade studier med 1481 patienter (varav tre undersökte förstahandsbehandling) visar att flimmerablation generellt har 60 % reducerad risk för recidiv jämfört med antiarytmika. Fördelen för flimmerablation är högre vid andrahandsbehandling jämfört med förstahandsbehandling. Däremot är risken för allvarliga komplikationer fördubblad i förhållande till antiarytmika. Den minskar dock i de nyare studierna samt med operatörens

erfarenhet/färdigheter (43). I samtliga metaanalyser och kohorter var patientgrupperna yngre, huvudsak paroxysmalt förmaksflimmer och kardiovaskulärt friska vilket kan appliceras på detta studiematerial men speglar inte majoriteten av gruppen med förmaksflimmer som är äldre, har högre andel icke-paroxysmalt förmaksflimmer, ökad kardiovaskulär sjuklighet och co-morbiditet.

Vidare valdes endast ablation som förstahandsbehandling i tre fall vilket följer aktuella behandlingsriktlinjers rekommendationer (1). Två randomiserade kontrollerade multicenterstudier som jämför förstahandsbehandling med kateterburen ablation mot antiarytmika ligger till grund för rekommendationen (54, 67). Gemensamt är att signifikanta skillnader ses först vid 2-års uppföljning och fördelarna för kateterburen ablation är små avseende symptomfrihet jämfört med antiarytmika, inga skillnader gällande livskvalitet och patientgruppen är selektiv: väsentligen yngre, endast paroxysmalt förmaksflimmer och kardiovaskulärt friska. I Nielsen et al har majoriteten sinusrytm i båda behandlingsgrupper, hälften av patienterna i ablationsgruppen genomgår upprepade ingrepp och det finns ingen signifikant skillnad i kumulativ arytmibörda vid 2-årsuppföljning mellan grupperna (54). I Morillo et al har över 50 % haft upprepade recidiv efter en första ablation även om det är signifikant mindre jämfört med antiarytmika. En hälsoekonomisk utvärdering av flimmerablation som förstahandsbehandling visar att en viss kostnadseffektivitet endast kan tillskrivas patienter med paroxysmalt förmaksflimmer utan kardiovaskulär sjuklighet under 50 år (68). Alltså verkar det rimligt att generellt erbjuda antiarytmika som förstahandsbehandling vid förmaksflimmer. Båda behandlingsstrategierna blir troligen ändå aktuella med tiden för att adekvat hantera sjukdomens progressiva förlopp.

Slutligen skulle forskningsfältet för flimmerablation kunna utvidgas ytterligare för att representera majoriteten av gruppen med förmaksflimmer tillsammans med fler prospektiva och populationsbaserade studier för att få en bild om vetenskapen implementeras och fungerar i den kliniska verkligheten vilket i sig genererar i nya forskningsspår. Vidare behövs standardisering av uppföljningsmetoder och vad ett positivt utfallsmått av metoden innefattar samt ablationens långsiktiga effekt på hårda utfall som mortalitet, risk för stroke, hjärtsvikt och sjukhusvård vilket för närvarande undersöks i två stora multicenterstudier.

Styrkor och svagheter

En retrospektiv studie är enkel och tidseffektiv att utföra eftersom all data redan är tillgänglig och ingen rekrytering av studiedeltagare är nödvändig. Jämfört med ett register har journalgenomgång en fördel att mer detaljerad information kan inhämtas eftersom inget standardiserat protokoll finns exempelvis behandling med antiarytmika vilket inte registreras i svenska kvalitetsregistret för kateterablation. I både register och journaler kan efterfrågad data saknas vilka senare kan vara svåra eller inte möjliga att få tillgång till såsom stort bortfall av fakta om korttidsuppföljning i nationella kvalitetsregistret för kateterablation eller otillräcklig dokumentation av symtom och påverkan på normala aktiviteter i journalen vilket gjorde bedömningen med EHRA-skalan svårare samt större utrymme för godtycklighet. En prospektiv design har fördelarna att man själv definierar sina variabler liksom hur och när de ska mätas vilket även ökar möjligheten att få tillgång till missad data samt kompletterande fakta vid behov genom.

Valda kompromisser i arbetet är exempelvis inkludering av patienter med tidigare flimmerablationer eftersom dessa till största delen orsakas av recidiv i arytmin, inte på grund av nya arytmier som orsakats av tidigare ingrepp. Vidare är studietiden av uppföljning kortare med mindre antal ingrepp men med möjligheten till homogen data istället för redovisning av ett mer aktuellt tidsperspektiv av fler ablationer med heterogen data relaterat till olika

uppföljningstid. Dessutom grundar sig skillnaden i tidsperiodernas längd vid beräkning av antalet akuta vårdtillfällen före och efter ingreppet på möjligheten att fånga paroxysmala förmaksflimrets episodiska natur, läkningsfasen efter lungvensisoleringen (0-3 mån) som i sig kan ge upphov till arytmier samt att största andelen recidiv i arytmier uppstår inom 12 månader.

Andra begränsningar är en liten studiepopulation, ingen randomisering eller kontrollgrupp vilket påverkar resultatens generaliserbarhet. Dessutom kan enstaka personers preferenser för en behandlingsmetod få stark genomslagskraft i en liten region. För syftet att kvalitetssäkra en verksamhets rutinsjukvård och kartlägga en patientgrupp var studiedesignen lämplig eftersom resultaten endast tillämpas på den kliniska praxis den observerar.

Konklusion

Den kliniska tillämpningen av metoden i Region Halland avseende de remitterade patienterna överensstämmer med aktuella nationella och europeiska behandlingsriktlinjer vid förmaksflimmer angående indikation och urval av patienter. Betydande variationer i remitteringsvolym och tidig uppföljning förekommer mellan norra och södra Halland vilka behöver analyseras. Positiva utfallet av flimmerablation kan jämföras med kliniska studiers. En systematisering och standardisering av uppföljning efter flimmerablation behövs för att adekvat utvärdera effekten av metoden och erbjuda optimal vård med avseende på sjukdomsprogression och komplikationer.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Flimmerablation- ett operativt behandlingsalternativ vid flimmer

Flimmer är den vanligaste rubbningen av hjärtats rytm och förekomsten ökar med stigande ålder och hjärtkärlsjukdom exempelvis hjärtsvikt, diabetes, högt blodtryck samt sjukdomar i

hjärtats blodkärl eller klaffar. Flimmer innebär att hjärtats elektriska aktivitet störs vilket gör att hjärtat slår oregelbundet och ofta snabbare än normalt. Detta minskar hjärtats förmåga att pumpa runt blodet i kroppen vilket kan ge symtom såsom trötthet, hjärtklappning och andfåddhet eller vara helt symtomfritt. Oavsett med eller utan symtom kan allvarliga komplikationer inträffa som blodproppar till hjärnan, hjärtsvikt, förtidig död liksom hög konsumtion av sjukvård. Sjukdomen blir successivt sämre och flimret går ofta från att vara sporadiskt till kontinuerligt. Sammantaget med flimrets fortskridande förlopp och svåra komplikationer är tidig upptäckt och behandling viktigt.

Generella behandlingsprinciper vid flimmer är att behålla normal hjärtfrekvens, återställa normal hjärtrytm samt förebygga blodproppar. Detta uppnås med hjälp av läkemedel, strömstötter och operation. Ett operativt ingrepp i hjärtat för att få regelbunden hjärtrytm är s.k. flimmerablation där man bränner områden med onormal elektrisk aktivitet i hjärtats vänstra förmak vilket gör att flimret inte längre kan utlösas eller underhållas därifrån. Resultatet från vetenskapliga studier visar att runt 70 % får symtomlindring liksom ökad livskvalitet men fler än ett ingrepp kan behövas. Effekten avser framförallt flimmer av sporadisk karaktär.

I denna studie har flimmerpatienter som remitterats för en eller flera flimmerablationer från Region Halland kartlagts. Resultaten visar att majoriteten av patienter som remitteras är runt 65 år, förhållandevis hjärtfriska med sporadiskt och uttalat symtomatiskt flimmer vilka tidigare gjort behandlingsförsök med läkemedel för att få regelbunden hjärtrytm utan framgång. Detta överensstämmer med aktuella nationella och europeiska behandlingsriktlinjer för flimmerablation. Inom Region Halland finns tydliga skillnader i handläggning av patienter som remitteras för och genomgår operationen exempelvis ojämn fördelning av antalet

remisser och efterfrågade återbesök. Alltså är tillgången på behandlingsmetoden ojämlig liksom uppföljningen av dess effekt och det kan eventuellt finnas en grupp obehandlade flimmerpatienter inom Region Halland.

Huvuddelen av flimmerablationerna remitterade från Region Halland utförs på ett av Sveriges 10 ablationscentra. Gällande patienternas väntetid till operation uppfylls vårdgarantin med behandling inom tre månader i cirka hälften av fallen men variation i väntetid finns mellan olika ablationscentra. Antalet komplikationer i samband med operation är få och inga dödsfall förekommer. Konsumtion av sjukvård orsakad av flimmer minskade efter flimmerablation och den symtomlindrande effekten var jämförbar med resultat från vetenskapliga studier.

Denna studie kan hjälpa till att säkerställa kvaliteten av en verksamhet inom hjärtsjukvården i Region Halland genom att belysa hur man använder sig av aktuella behandlingsriktlinjer i det vardagliga arbetet, skillnader i handläggning och möjliga konsekvenser vilket kan ligga till grund för fortsatt analys och utvecklingsarbete inom regionen.

Tack

Till handledare Johan Engdahl, docent och överläkare kardiologi, Medicinkliniken, Hallands sjukhus Halmstad, för inspirerande och motiverande vägledning i god andan. Vidare kurskamrat Jessica Sternmarker för engagemang och vänskap. Dessutom hjälpande administrativ personal på medicinklinikerna i Region Halland. Slutligen min alltid lika stöttande familj.

Referenser

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47.
2. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1-76.
6. (SBU) Sbfmu. Förmaksflimmer - förekomst och risk för stroke. 2013;Stockholm.
7. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8.
8. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *Journal of internal medicine*. 2013;274(5):461-8.
9. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110(2):270-6.
10. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127(8):930-7.
11. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, et al. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation*. 2003;107(8):1141-5.
12. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84.
13. Stroke och TIA Riksstroke: Riksstroke - The Swedish Stroke Register; 2014 [cited 2015 2 december]. Available from: <http://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2015/06/Prelimin%C3%A4r-%C3%A5rsrapport-TIA-och-akut-stroke-2014-rev150625.pdf>.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
15. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terent A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(9):2599-605.

16. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(1):183-7.
17. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(22):2156-61.
18. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2010;31(8):967-75.
19. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. American heart journal. 2005;149(4):657-63.
20. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke. 1996;27(10):1760-4.
21. Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E, Schwartz R, Goldbourt U, Tsabari R, et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). Am J Cardiol. 2010;105(3):411-6.
22. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård – Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen; 2015.
23. Friberg L, Skeppholm M, Terent A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. Journal of the American College of Cardiology. 2015;65(3):225-32.
24. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Annals of internal medicine. 2007;146(12):857-67.
25. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012;110(3):453-60.
26. Xian Y, Wu J, O'Brien EC, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, et al. Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. Bmj. 2015;351:h3786.
27. Shantsila E, Wolff A, Lip GY, Lane DA. Optimising stroke prevention in patients with atrial fibrillation: application of the GRASP-AF audit tool in a UK general practice cohort. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners. 2015;65(630):e16-23.
28. 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(10):946-52.
29. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. The American journal of medicine. 2002;113(5):359-64.
30. Ericson L, Bergfeldt L, Bjorholt I. Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2011;12(5):479-87.

31. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
32. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2012;14(4):528-606.
33. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C, et al. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *Int J Cardiol*. 2015;203:22-9.
34. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2731-8.
35. Xi Y, Cheng J. Dysfunction of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(2):193-8.
36. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circulation research*. 2014;114(9):1500-15.
37. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;3:Cd005049.
38. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
39. Kesek M. Nationellt kvalitetsregister för kateterablation. Årsrapport 2014: Svenska Ablationsregistret; 2014 [cited 2015 2 december]. Available from: <http://www.ablationsregistret.se>.
40. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*. 2013;128(19):2104-12.
41. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):349-61.
42. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32-8.
43. Khan AR, Khan S, Sheikh MA, Khuder S, Grubb B, Moukarbel GV. Catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy as first- or second-line therapy in the

- management of atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(5):853-60.
44. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(6):626-33.
 45. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e004549.
 46. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(6):808-14.
 47. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014;35(8):501-7.
 48. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(1):18-24.
 49. Reynolds MR, Walczak J, White SA, Cohen DJ, Wilber DJ. Improvements in symptoms and quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation treated with radiofrequency catheter ablation versus antiarrhythmic drugs. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes.* 2010;3(6):615-23.
 50. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16(7):965-72.
 51. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1466-78.
 52. Van Brabandt H, Neyt M, Devos C. Effectiveness of catheter ablation of atrial fibrillation in Belgian practice: a cohort analysis on administrative data. *Europace.* 2013;15(5):663-8.
 53. Sorgente A, Tung P, Wylie J, Josephson ME. Six year follow-up after catheter ablation of atrial fibrillation: a palliation more than a true cure. *Am J Cardiol.* 2012;109(8):1179-86.
 54. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1587-95.
 55. Varierande väntan på vård: analys och uppföljning av den nationella vårdgarantin. In: vårdanalys Mf, editor. Stockholm 2015.
 56. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation.* 2005;112(3):307-13.

57. Kapa S, Epstein AE, Callans DJ, Garcia FC, Lin D, Bala R, et al. Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: the ABACUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(8):875-81.
58. Klemm HU, Ventura R, Rostock T, Brandstrup B, Risius T, Meinertz T, et al. Correlation of symptoms to ECG diagnosis following atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(2):146-50.
59. Vasamreddy CR, Dalal D, Dong J, Cheng A, Spragg D, Lamiy SZ, et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(2):134-9.
60. Piorkowski C, Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, Nielsen JC, Arya A, et al. Value of different follow-up strategies to assess the efficacy of circumferential pulmonary vein ablation for the curative treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(12):1286-92.
61. Martinek M, Aichinger J, Nesser HJ, Ziegler PD, Purerfellner H. New insights into long-term follow-up of atrial fibrillation ablation: full disclosure by an implantable pacemaker device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(8):818-23.
62. Hanke T, Charitos EI, Stierle U, Karluss A, Kraatz E, Graf B, et al. Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation*. 2009;120(11 Suppl):S177-84.
63. Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(2):149-56.
64. Charitos EI, Ziegler PD, Stierle U, Robinson DR, Graf B, Sievers HH, et al. How often should we monitor for reliable detection of atrial fibrillation recurrence? Efficiency considerations and implications for study design. *PLoS One*. 2014;9(2):e89022.
65. Dagues N, Kottkamp H, Piorkowski C, Weis S, Arya A, Sommer P, et al. Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: implications for patient follow-up. *Int J Cardiol*. 2010;139(3):305-6.
66. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1984-9.
67. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama*. 2014;311(7):692-700.
68. Aronsson M, Walfridsson H, Janzon M, Walfridsson U, Nielsen JC, Hansen PS, et al. The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy. *Europace*. 2015;17(1):48-55.