FONTANSIRKULASJON – EN KLINISK UTFORDRING

Gottfried Greve[1,2], Tom Roar Omdal[1] og Ansgar Berg[2,3]. [1]Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssykehus, [2]Klinisk institutt 2, Universitetet i Bergen og [3]Barneklinikken, Haukeland Universitetssykehus

Definisjon og historikk

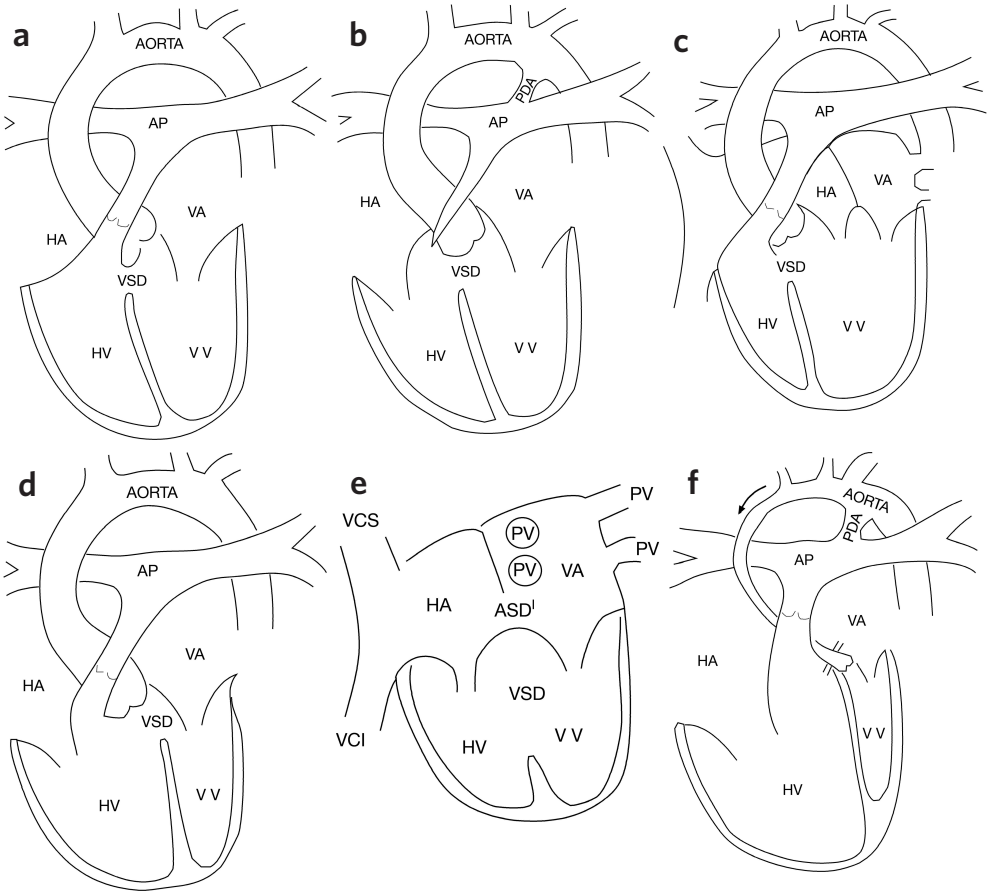
Fontan og Baudet beskrev i 1971 en metode for palliativ operasjon av trikuspidalatresi.[1] I 1973 presenterte Kreutzer og medarbeidere en tilsvarende metode.[2] I utgangspunktet var det en teknikk for å lede blodet direkte fra høyre atrium til lungearterien, utenom den morfologiske høyre ventrikkel. Introduksjonen av fontankirurgi har revolusjonert behandlingen av komplekse hjertefeil og er fortsatt førstevalg i behandlingen av pasienter hvor det ikke er mulig å få til en tilfredsstillende funksjonell eller anatomisk tokammerløsning.

Indikasjon for fontanliknende korreksjon

Konvertering til fontansirkulasjon blir vurdert hos pasienter med komplekse medfødte hjertefeil der biventrikulær reparasjon ikke er mulig. Dette gjelder i hovedsak tilstander med kun én fungerende atrioventriklærklaff (AV-klaff) eller der det ikke er mulig å dele ett kammer operativt, selv om AV-klaffene er i orden. Slike tilstander er:

- Trikuspidalatresi som er en tilstand der overgangen fra et atrium til en morfologisk høyre ventrikkel mangler. En kan ikke kirurgisk korrigere mangel av en AV-klaff, og den morfologiske høyre ventrikkel vil vanligvis også være hypoplastisk (figur 1a).
- Pulmonalatresi med intakt ventrikkelseptum der pulmonalklaffen mangler, og der en ikke har en ventrikkelseptumdefekt som kan lede blod bort fra den subpulmonale ventrikkelen. Blodet som kommer inn via AV-klaffen må derfor lekke tilbake til atriet via samme klaff. Den subpulmonale ventrikkel, vanligvis den morfologiske høyre, vil derfor være hypoplastisk (figur 1b).
- Dobbelt innløp til en vanligvis morfologisk venstre eller udefinerbar ventrikkel der begge atriene drenerer til én ventrikkel via to separate klaffer (mitral- og trikuspidalklaffene) eller en felles AV-klaff. I slike tilfeller er det ikke mulig å få til en septering av ventrikkelen og derved en biventrikulær løsning (figur 1c).
- Dobbelt utløp fra den morfologiske høyre ventrikkelen som heller ikke alltid lar seg rigge om til en tokammerløsning hvis tilstanden er kombinert med andre defekter som for eksempel alvorlig pulmonalstenose (figur 1d).
- Komplett atrioventrikulær septumdefekt med stor ventrikkelseptumdefekt (figur 1e).
- Hypoplastisk venstre hjertesyndrom (HLHS) som kanskje er den mest kompliserte feilen av dem som kun lar seg reparere med en ettkammerløsning. Ved denne tilstanden er det en hypoplastisk venstre ventrikkel med underutviklet mitral- og aortaklaff inklusive aorta ascendens (figur 1f). Hypoplastisk venstre hjertesyndrom krever ved første operasjon rekonstruksjon av aorta med bruk av proksimale lungearterie, anleggelse av en sentral shunt fra aorta til lungearterien og i senere seanser en fontanisering.

Pasienter med slike tilstander bør for å kunne gjennomgå full fontanisering ha sinusrytme, adekvat størrelse på lungearterien og dens grener, patente AV-klaffer, normal lungekarmotstand og god ventrikkelfunksjon. Hvis de ikke har det, har de betydelig risiko for et dårlig sluttresultat .[4]



Figur 1

a) Trikuspidalatresi der overgangen fra et atrium til en morfologisk høyre ventrikkel mangler. HA= høyre atrium; VA = venstre atrium; HV = høyre ventrikkel; VV = venstre ventrikkel; AP = arteria pulmonalis; VSD = Ventrikkelseptum defekt

b) Pulmonalatresi med intakt ventrikkelseptum der pulmonalklaffen mangler. HA= høyre atrium; VA = venstre atrium; HV = høyre ventrikkel; VV = venstre ventrikkel; AP = arteria pulmonalis; VSD = Ventrikkel septum defekt; PDA = åpenstående ductus arteriosus.

c) Dobbelt innløp til en vanligvis morfologisk venstre eller udefinerbar ventrikkel der begge atriene drenerer til én ventrikkel via to separate klaffer (mitral- og trikuspidalklaffene) eller en felles AV-klaff. HA= høyre atrium; VA = venstre atrium; HV = Høyre ventrikkel; VV = venstre ventrikkel; AP = arteria pulmonalis; VSD = Ventrikkel septum defekt.

d) Dobbelt utløp fra den morfologiske høyre ventrikkelen som ikke lar seg rigge om til en tokammerløsning hvis tilstanden er kombinert med andre defekter som for eksempel alvorlig pulmonalstenose. HA= høyre atrium; VA = venstre atrium; HV = høyre ventrikkel; VV = venstre ventrikkel; AP = arteria pulmonalis; VSD = Ventrikkel septum defekt.

e) Komplett atrioventrikulær septumdefekt med stor ventrikkelseptumdefekt HA= høyre atrium; VA = venstre atrium; HV = høyre ventrikkel; VV = venstre ventrikkel; AP = arteria pulmonalis; VSD = Ventrikkelseptumdefekt; ASDI = atrieseptumdefekt (primum); PV = pulmonalvene.

f) Hypoplastisk venstre hjertesyndrom (HLHS) er det en hypoplastisk venstre ventrikkel med underutviklet mitral- og aortaklaff inklusive aorta ascendens. HA= høyre atrium; VA = venstre atrium; HV = høyre ventrikkel; VV = venstre ventrikkel; AP = arteria pulmonalis; VSD = Ventrikkel septum defekt; PDA = åpenstående ductus arteriosus. Pil angir retrograd fylling av aorta ascendens og koronararterier.

Kirurgiske behandlingsprinsipper

Kirurgisk palliasjon ved univentrikulære situasjoner blir i dag gjennomført i flere trinn. Det er ikke mulig å etablere fontansirkulasjon i nyfødtperioden på grunn av fysiologisk høy lungekarmotstand de første månedene etter fødsel. Trinnvis tilnærming til fontansirkulasjonen tillater en progressiv adaptasjon av hjerte- og lungekretsløpet til endringene i blodsirkulasjonen. Dette har vist seg å redusere perioperativ morbiditet og mortalitet. Høyest mortalitet er knyttet til første palliative trinn, med kumulativ mortalitet før trinn 2 mellom 5 % og 30 %.[5]

Trinn 1: Systemisk til pulmonal shunt

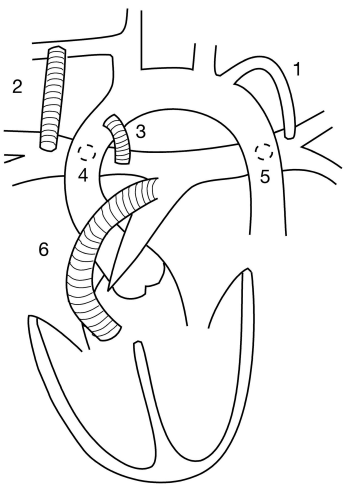
Formålet med den initiale operasjonen er å oppheve eventuelle utløpshinder i systemkretsløpet, sørge for adekvat lungeperfusjon og sikre oksygenering av perifere vev. Lungegjennomblødningen må være tilstrekkelig for oksygenering av perifere vev og utvikling av pulmonalarteriene. Samtidig må den ikke være så stor at en får volum- eller trykkbelastning i pulmonalkretsløpet som disponerer for utvikling av høy lungekarmotstand.

Dette gjøres idag ved å legge en restriktiv syntetisk kanal (*conduit*) fra systemkretsløpet til pulmonalkretsløpet, for eksempel en Sano-shunt (figur 2). [3] Ved univentrikulære hjerter kan det også forekomme overperfusjon av lungene som kan kreve intervensjon i form av delvis innsnøring (*banding*) av lungearterien for å redusere gjennomblødningen og trykket i lungearterien bak denne.[6]

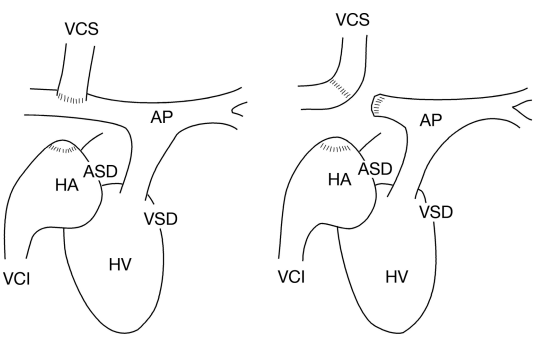
Trinn 2: Cavo-pulmonal anastomose/halv-fontan (BCPC)

Neste trinn gjennomføres så snart lungepulsåren er adekvat stor og lungekarmotstanden har falt til et lavt nivå, vanligvis ved 2-6 måneders alder. Prinsippet ved operasjonen er å anastomosere vena cava superior til proksimale del av høyre eller venstre pulmonalarterie (figur 3).

Tidligere var det vanlig å kutte lungearteriegrenen med anastomosen fra hovedstammen(truncus pulmonalis) (Glenn-prosedyre), mens det i dag er vanlig å beholde kommunikasjonen til stammen (bidireksjonal Glenn eller bidireksjonal cavopulmonal anastomose (BCPC)). Den tidligere systemisk-til-pulmonalshunt blir samtidig lukket. Dette trinnet sikrer perfusjon til lungene med lavt trykk samtidig som en minsker volumbelastningen av ventrikkelen som nå får deoksygenert blod fra vena cava inferior og sinus coronarius og oksygenert blod fra lungevenene. Blodet



Figur 2. Oversikt over sentrale shunter. 1 = Blalock-Taussig-shunt; 2 = modifisert Blalock-Taussig-shunt; 3 = Cooley-shunt; 4 = Waterston-shunt; 5 = Pott-shunt; 6 = Sano-shunt.



Figur 3. Til venstre sees en klassisk Glenn og til høyre en bidireksjonal Glenn (BCPC) ved trikuspidal atresi. VCS = vena cava superior; VCI = vena cava inferior; ASD = Atrieseptum defekt VSD = ventrikkelseptumdefekt, HA = høyre atrium, HV = høyre ventrikkel; AP = arteria pulmonalis. Forbindelsen mellom ventrikkel og arteria pulmonalis vil ofte bli ligert.

mikses gjennom en stor atrieseptumdefekt. Denne miksingen betyr at barnet fortsetter å være cyanotisk etter operasjonen med perifere oksygenmetninger omkring 80-85 %. I denne fasen er det stor risiko for embolisering fra venesiden til systemisk side. Dette er det viktig å tenke på ved infusjoner, hjertekateterisering, infeksjoner og perifere venøse tromber.

Pasienter som er operert med en Glenn/bidireksjonal cavopulmonal anastomose (BCPC-operasjon), har økt risiko for utvikling av store aortopulmonale kollateralarterier.[7] Disse kan være vanskelige å diagnostisere annet enn ved CT-angiografi, aortografi eller MR. De kan ha betydelig hemodynamisk påvirkning med signifikant venstre-til-høyre-shunt. Over tid kan dette skade lungesirkulasjonen. De kan behandles kateterbasert med coilembolisering eller ved plugging. De største der en nærmest har en variant av truncus arteriosus, det vil si der en av lungearteriegrenene avgår fra aorta descendens, er det aktuelt å flytte avgangen til lungearteien.[8]

Trinn 3: Hel-fontan/total cavopulmonal forbindelse (TCPC)

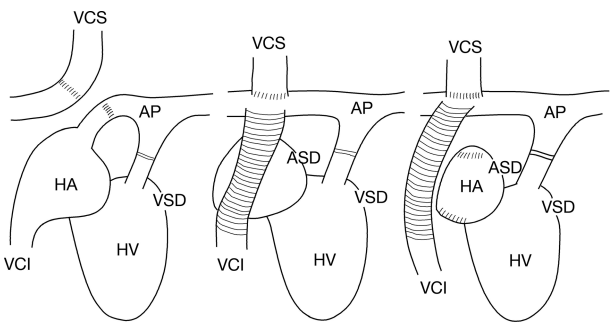
Det siste trinnet i fontaniseringen vil foregå ved 1-5 års alder når økende cyanose setter begrensinger på pasientens aktivitetsnivå. Forutsetningen for å kunne gjøre dette er at pulmonalarterien er tilstrekkelig dimensjonert og lungekarmotstanden lav. Ulike kirurgiske teknikker kan brukes, men sluttresultatet følger samme prinsipp for lungesirkulasjon – vena cava inferior kobles til lungearterien (figur 4). Ved klassisk Fontan-operasjon koplet man høyre atrium direkte til lungearterien. Det vil si at trinn 2 og 3 ble gjort i samme seanse. I dag kopler man vena cava inferior til lungearterien via en intraatrial *baffle* (total cavopulmonal forbindelse) eller en ekstrakardial/lateral conduit utenom atriet (ekstrakardial total cavopulmonal forbindelse).

Hos noen pasienter med økt transpulmonal gradient på grunn av suboptimal lungekarmotstand eller nedsatt systemisk ventrikkelfunksjon, anlegges ofte en fenestrasjon (3-4 mm) mellom conduiten og atriet. Denne fenestrasjonen tillater høyre-til-venstre-shunt på atrienivå og vil minske caval blodstrøm, motvirke økt lungetrykk samt bedre *preload* til systemventrikkel på bekostning av lave oksygenmetninger (cyanose) og risiko for embolisering. Etter at sirkulasjonen har adaptert seg til fontansituasjonen og ved lav lungekarmotstand er det vanlig å lukke fenestrasjonen, oftest kateterbasert.

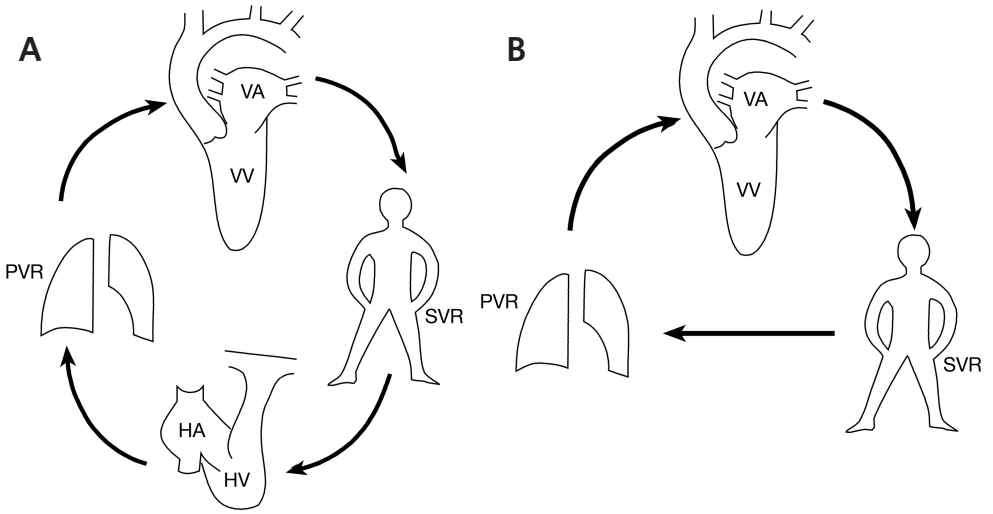
Tidligere var det vanlig å gjøre de to siste trinnene samtidig. I dag gjøres de vanligvis separat med måneder til års mellomrom.

Hemodynamikk ved fontansirkulasjon

Ved fontansirkulasjon vil ett hjertekammer være eneste drivkraften for blodet gjennom det systemiske og pulmonale kretsløpet koplet i serie (figur 5). Dette krever først og fremst en ventrikkel med tilstrekkelig pumpefunksjon, det vil si evne til å produsere et tilstrekkelig høyt systolisk trykk og stort nok slagvolum. Dette krever at det ikke er signifikant insuffisiens i hverken AV-klaffeapparatet eller aortaklaffen. Enhver stenose eller øket motstand i systemkretsløpet vil også ha betydelig negativ effekt på pumpefunksjonen og til sist blodgjennomstrømningen i lungene. Slike stenoser kan være aortastenose, koarktasjon av aorta, stenose i overgangene fra venesystemet til lungearterien (*baffle*-stenoser) eller stenoser i



Figur 4. Til venstre sees klassisk Fontan, i midten intraatrial total cavopulmonal forbindelse (TCPC) og til høyre ekstrakardial eller lateral TCPC ved trikuspidal atresi. VCS = vena cava superior; VCI = vena cava inferior; HA = høyre atrium; HV = høyre ventrikkel; AP = arteria pulmonalis; ASD = atrieseptumdefekt; VSD = Ventrikkelseptumdefekt.



Figur 5. Prinsippene ved normal (a) og fontansirkulasjon (b). VA = venstre atrium; VV = venstre ventrikkel; SVR = systemisk vaskulær motstand; HA = høyre atrium; HV = høyre ventrikkel; PVR = pulmonal vaskulær motstand.

selve lungearterien eller dens grener. Tilsvarende vil økt systemisk motstand (hypertensjon) minske drivtrykket gjennom lungene, og økt lungekarmotstand vil hemme lunge gjennomblødningen.

Komplikasjoner og utfordringer

Selv om de fleste pasienter med fontansirkulasjon har god livskvalitet i mange år etter full-fontaniseringen får mange komplikasjoner i tidlig voksen alder. Alvorligheten og hyppigheten av komplikasjonene varierer betydelig og er i første rekke relatert til forskjeller i lungekarmotstand, ventrikulær morfologi og funksjon i AV-klaffene.[9] Se tabell 1 for en oversikt over de viktigste komplikasjonene.

Ventrikulær dysfunksjon

Den funksjonelle systemventrikkel vil også etter fontanisering oftest være dilatert, hypertrofisk og ha redusert kontraktilitet. Årsakene til dette kan være den medfødte tilstanden *per se*, det kirurgiske resultatet eller et resultat av volumbelastningen ventrikkelen var utsatt for, spesielt etter første operasjon med anleggelse av en sentral shunt, men også etter anleggelse av bidireksjonal cavopulmonal anastomose der blod fra vena cava inferior fortsatt dreneres til den systemiske ventrikkelen.

Ved klassisk Fontan og total cavopulmonal forbindelse vil i prinsippet hele den systemvenøse retur gå direkte til lungene. Den systemiske ventrikkel må fra nå av kun pumpe det blodet som skal ut i den systemiske sirkulasjon pluss eventuelt det volumet som lekker tilbake i aorta- og AV-klaffer. Den systemiske ventrikkels minuttvolum vil nesten bli halvert gjennom fontaniseringen. Fordi den systemiske ventrikkel oftest er dilatert, vil den selv ved en redusert ejeksjonsfraksjon ha et tilstrekkelig slagvolum. Reduksjonen i slagvolum som en oppnår ved fontaniseringen, vil normalt føre til en lett reduksjon av ventrikkelens endediastoliske volum. Men en ser like ofte en reduksjon av ejeksjonsfraksjonen.

Et tilstrekkelig slagvolum krever en god diastolisk fylling av ventrikkelen, og disse pasientene er svært avhengige av god *preload* .[10] Ved redusert *preload* vil systemventrikkelen gå inn i en ond sirkel der redusert *preload* resulterer i remodellering, redusert *compliance* og ytterligere dårlig ventrikkelfylling og etterhvert dårligere ventrikkelfunksjon).[11]

Der høyre ventrikkel fungerer som den systemiske ventrikkel, har en antatt at ventrikulær dysfunksjon vil være et større

Tabell 1 – Komplikasjoner ved fontansirkulasjon

Lokalisasjon	Komplikasjoner
Systemventrikkel	Nedsatt funksjon og derved fysisk yteevne
Pulmonal sirkulasjon	Pulmonale grenstenoser og dilatasjon ved anastomosene Pulmonal hypertensjon
Vena cava inferior	Økt venetrykk, portal hypertensjon, leversvikt
Høyre atrium ved klassisk fontansirkulasjon	Dilatasjon, turbulent og langsom blodstrøm som disponerer for tromboemboliske komplikasjoner. Dilatasjon av sinus coronarius Arytmier
Høyre atrium ved total cavopulmonal forbindelse	Arytmier Cyanose ved høy blodstrøm i sinus coronarius, spesielt hvis persisterende vena cava superior sinister drenerer inn i denne
Kollateraler og shunter	Pulmonale arteriovenøse malformasjoner Aorto-pulmonale kollateraler
Lymfesystemet	Proteintapende tarm Plastisk bronkitt Chylothorax og pleuraeffusjon

problem enn der den morfologiske venstre ventrikkel er den systemiske. Dette bunner i at trikuspidalklaffen oftere lekker enn mitralklaffen. På grunn av sin anatomi har høyre ventrikkel mer en blåsebelgfunksjon som er velegnet for å pumpe volum, men dårligere egnet for å håndtere høye trykk sammenlignet med den mer torsjonspreget kontraksjonen i venstre ventrikkel. Pasienter med hypoplastisk venstre hjertesyndrom synes så langt også å ha en dårligere ventrikkelfunksjon enn dem som har en morfologisk venstre ventrikkel som sin systemiske ventrikkel. Men med stadig bedre kirurgiske resultater gjenstår det å se om de som overlever i denne gruppen, kommer dårligere ut enn andre fontanpasienter.[12]

Alt som kan redusere den systemiske ventrikkels funksjon eller hindre systemisk eller pulmonal sirkulasjon vil ha stor betydning for pulmonalsirkulasjonen som er i enden av kretsløpet (Figur 5). Det er viktig å følge blodtrykket hos disse pasientene. Høy arteriell karmotstand og derved høyt blodtrykk bør behandles tidlig. Ved bruk av diuretika er det viktig å utvise varsomhet i forhold til reduksjon i *preload*. En bør også være varsom med medikamenter som har negativ inotrop effekt, for eksempel kalsiumantagonister.

Det er essensielt å undersøke om det er aortaklaffestenose og ved hypoplastisk venstre hjertesyndrom om det er koarktasjon av aorta ved overgangen mellom neoaorta og native aorta. Selv små stenoser kan gi tilstrekkelig hinder for blodstrømmen slik at drivkraften for blodet gjennom lungene blir for liten med redusert *preload* og derved redusert minuttvolum og hjertesvikt som følge. Graden av stenose vil selvfølgelig være avgjørende, men betydningen over tid av selv milde stenoser skal ikke undervurderes. Lekkasjer både i subsystemisk AV-klaff (i mitral- eller ved hypoplastisk venstre hjertesyndrom i trikuspidalklaffen) og i aortaklaffen vil på samme måte kunne redusere hjertets kapasitet så mye at minuttvolumet blir utilstrekkelig. Både stenoser og insuffisienser vil over tid medføre økt risiko for komplikasjoner og skal derfor behandles aggressivt. Det er viktig å påvise slike forandringer tidlig og henvise til Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet som har kompetanse på kateterbasert og kirurgisk behandling.

Ved svikt og arytmier som ikke lar seg korrigere medikamentelt, er transplantasjon siste utvei. Sviktende hjertefunksjon hos pasienter med ettkammerhjerter er i dag den vanligste årsaken til transplantasjon hos pasienter med medfødte hjertefeil.[13]

Bypass av den subpulmonale ventrikkel vil medføre nedsatt *preload* til systemisk ventrikkel. For å få tilstrekkelig blodgjennomstrømning gjennom lungene er disse pasientene avhengige av adekvat intravasalt volum. Redusert minuttvolum er ved dehydrering et alvorlig problem. Dette er det viktig å vite om for pasienter som reiser til varmere strøk, som får gastroenteritter

eller av annen grunn har for lite væskeinntak i forhold til væsketapet. For legene er det viktig at en hos disse pasientene skal være varsom med bruk av diuretika.

Selv om en sjelden ser det, er det i litteraturen beskrevet både stenoser, lekkasjer og shunter i fontanforbindelsene.[14] Stenosering i fontanforbindelsene vil arte seg som økt lungekarmotstand. Slike stenoser kan behandles kateterbasert med dilatasjon og eventuelt stenting. Men kirurgisk korreksjon kan være påkrevet. Shunter kan, som ved tidligere nevnt fenestrering, føre til cyanose og bør hvis lungekarmotstanden er lav nok, lukkes.

Den systemiske ventrikkel vil, uavhengig om det er den morfologisk venstre eller høyre, ha en økt arbeidsbelastning som eneste drivkraft for blodet gjennom både det systemiske og pulmonale kretsløpet. Selv om en har begrenset kunnskap om det, er det mye som tyder på at synergieffekten av de to ventriklene koplet i serie er betydelig i det normale hjertet, slik at dysfunksjon i en ventrikkel vil påvirke funksjonen av den andre. Dette kan forklare noe av det gradvise tapet, over år, av funksjon i den systemiske ventrikkel ved fontansirkulasjon.

Sviktende ventrikkelfunksjon er en stor medisinsk utfordring hos disse pasientene ettersom den direkte berører begge kretsløp. Behandlingen av svikt ved fontansirkulasjon kan være svært frustrerende fordi de vanlige behandlingsstrategiene for hjertesvikt har liten effekt (tabell 2). Flere studier, både akutte og kroniske, har vist liten bedring av ventrikkelfunksjonen ved bruk av medikamenter som har positiv inotrop effekt eller som reduserer *pre-* eller *afterload*, og av vasodilatatorer og betablokkere.[15] Felles for dem er at de i liten grad bedrer blodtilstrømningen til den systemiske ventrikkelen (*preload*) som hos disse pasientene er den begrensende faktor. Manglende behandlingseffekt av konvensjonell sviktbehandling har gjort at mange sentre prøver seg frem med ulike medikamentkombinasjoner.[15] Inntil man har klart å utvikle en neo-subpulmonal ventrikkel, er transplantasjon for mange pasienter med sviktende ventrikkelfunksjon eneste effektive behandling.[16]

Lungekarmotstand

Pulmonal venøs retur til den systemiske ventrikkel er avhengig av tilstrekkelig drivtrykk i det systemiske venesystemet og lav motstand i lungekretsløpet. Lav pulmonal vaskulær motstand er derfor en forutsetning for en funksjonell fontansirkulasjon. Pulmonal vaskulær motstand vil med få unntak være bestemmende for systemisk minuttvolum. Minuttvolumet kan økes ved å bedre perfusjonen gjennom lungekretsløpet eller ved å *by-passe* lungene via en fenestrasjon. Nyere studier er imidlertid ikke entydig positive med hensyn på effekten av pulmonale vasodilatatorer på hjertets minuttvolum (tabell 2).[17,18,19] Mye tyder på at det er viktigere at en i behandlingen før fullfontanisering oppnår tilstrekkelig vekst av lungekarene. Men den pulmonale overperfusjonen som bidrar til økt lungekarutvikling, må likevel balanseres mot de negative effektene volumbelastningen har på systemventrikkelen over tid.

Med alderen er det normalt at lungekarmotstanden gradvis øker. Tilsvarende øker trykket i det subsystemiske atriet på grunn av endret diastolisk funksjon i den subsystemiske ventrikkel. Selv små økninger her kan ha alvorlige følger for lungegjennomblødningen hos disse pasientene. Mye tyder på at nettopp økt motstand i lungekretsløpet er hovedproblemet ved avtagende preload og sviktende fontansirkulasjon.[10]

Atriale problemer

Ved klassisk fontansirkulasjon vil det økte trykket i det subpulmonale atriet kunne gi betydelig dilatasjon av atriet som igjen kan ha negativ hemodynamisk effekt med turbulens som hemmer blodstrømmen gjennom atriet og som øker risikoen for trombedannelse og medfører betydelig risiko for tap av sinusknutefunksjon og økt risiko for intraatriale takyartymier. Ikke bare ved klassisk fontansirkulasjon, men også ved total cavopulmonal forbindelse vil langsom blodstrøm gjennom *conduitene* øke risikoen for trombedannelse.

Rytmeforstyrrelser

Tap av sinusknutefunksjon er en utfordring hos disse pasientene .[20] Implantasjon av

Tabell 2 - Generelle behandlingsprinsipper

Problemstilling		**Behandling**	**Kommentarer**
Arymier	Bradykardier	Pacemaker	
	Atriale takykardier	Elektrokonvertering Amiodaron profylaktisk Radiofrekvensablasjon.	Akutt Vær forsiktig med medikamenter med negativ inotrop effekt
	Ventrikulære arytmier	Elektrokonvertering ICD	Akutt
Hjertesvikt	Klaffestenoser Koarktasjon Klaffeinsuffisenser	Kateterbasert eller kirurgisk behandling Transplantasjon	Henvises OUS, Rikshospitalet
	Sviktende ventrikkelfunksjon	Medikamenter: Diuretika Betablokkere ACE-hemmere Intensiv behandling: Kalsiumsensitiserer Transplantasjon	Obs: God intravasal fylling og unngå redusert preload Langsomme endringer er viktig
Hypertensjon		Følg generelle prinsipper for hypertensjons-behandling	Ved behandling med diuretika er det viktig å utvise varsomhet i forhold til dehydrering. Viktig med langsom opptrapping ved bruk av medikamenter med negativ inotrop effekt.
Plastisk bronkitt		Som ved proteintapende tarm	
	Forsøksvis	Plasminogenaktivator Kombinert fenestrering mellom forbindelsen mellom vena cava inferior og og atriet og sildenafil/bosentan	
Proteintapende tarm	I akutt fase	Albumininfusjon	Obs: Natrium-*overload* ved albumininfusjon
	Hjertesvikt	Se dette over Hjertetransplantasjon	Obs: Varsomhet med bruk av diuretika
	Økt lungekarmotstand (PVR)	Sildenafil Bosentan	
	Generelle tiltak	Proteinrik diett Medium-kjedede triglyseri-der (MCT)-kost Kortikosteroider	
	Forsøksvis	Heparin Oktreotid Somatostatin Cyklosporin	
Trombose/ embolier	Første 6 måneder etter fontanisering Dilaterte atrier Atriale arytmier Fenestrering	Marevan	
	Total cavopulmonal forbindelse /fontanope-rasjon etter 6 måneder	Acetylsalisylsyre	
Økt lungekar-motstand (PVR)	Forsøksvis	Sildenafil Bosentan Andre vasodilatorer	

pacemaker er indisert ved bradykardier som påvirker hjertets hemodynamikk negativt, men tilgang for optimal plassering av pacemakerelektroder kan være svært vanskelig. Sinus coronarius vil ved klassisk fontansirkulasjon drenere til det subpulmonale atriet. Ved total cavopulmonal forbindelse , enten en velger intra- eller ekstraatrialt graft, vil sinus coronarius drenere til den systemiske sirkulasjonen. I Chicago har en derfor valgt å implantere tokammer-pacemakere ved anleggelsen av total cavopulmonal forbindelse .[21] Samme gruppen mener også at dette kan forebygge atriale takyarytmier. Kirurgien som er gjort i det venøse atriet ved klassisk fontanoperasjon, eventuelt kombinert med dilatasjon av atriet, kan nettopp gi substrat for atriale arytmier .[20,22]

Arytmier forekommer hos ca. 40 % av fontanopererte pasienter. Den vanligste atriale takykardien er intraatrial reentry-takykardi eller atypisk atrieflutter. Takykardier fører ofte til rask hemodynamisk påvirkning. Bruk av antiarytmika som ytterligere nedsetter systolisk funksjon frarådes (tabell 2). Elektrokonvertering er oftest første valg, og en bør ha lav terskel for å gjøre det fordi arytmiene kan medføre en betydelig hemodynamisk ustabilitet og potensielt være fatale. Profylaktisk behandling er en utfordring fordi de fleste medikamentene har en negativ inotrop effekt. Amiodaron er et alternativ, men har en rekke potensielle bivirkninger en skal være klar over. Residiverende atriale arytmier bør henvises til elektrofysiologisk utredning og hvis mulig behandles med radiofrekvensablasjon. Ablasjon kan være svært vanskelig grunnet de anatomiske forhold.

Ved nyoppståtte takyarytmier bør pasientene gjennomgå full kardiologisk utredning fordi arytmien kan være første manifestasjon på dårlig atrial funksjon med dilatasjon av atriet, utløpsobstruksjoner eller trombedannelse. Antikoagulasjonsbehandling bør startes hos alle fontanpasienter med atriale arytmier på grunn av risikoen for trombedannelse. Hos pasienter med klassisk fontansirkulasjon eller intraatrial total cavopulmonal forbindelse bør en vurdere *re-do* til ekstrakardial *conduit* kombinert med atrial maze-prosedyre.

Med sviktende ventrikkelfunksjon og dilatasjon av ventrikkelen er denne gruppen også en høyrisikogruppe for ventrikulære arytmier[23]) selv om dette er sjeldent forekommende. Ved ventrikulære arytmier vil det oftest være indikasjon for implantasjon av ICD.[24]

Proteintapende tarm

Proteintapende gastroenteropati oppstår hos 10 - 15 % av pasientene med fontansirkulasjon, og kjennetegnes av massivt proteintap fra gastrointestinal-tractus.[25,26] Tilstanden leder til hypoproteinemi med lavt serum-albumin, perifere ødemer, nedsatt immunforsvar, ascites, malabsorpsjon, koagulasjonsforstyrrelser og hypomagnesemi. Den kan starte akutt og manifest eller med et mer snikende subklinisk forløp. Proteintapende tarm har oftest et alvorlig forløp, og behandlingen er komplisert. Prognosen er dårlig med 60 % 5-års og 20 % 10-års overlevelse .[27] Den patofysiologiske mekanismen bak tilstanden er uklar, men et høyt sentralvenøst trykk er en mulig forklaring. Uansett er det viktig å behandle underliggende tilstander for å bedre den kardiale situasjonen (tabell 2). Medikamentell behandling av hjertesvikt er viktig, og hos enkelte pasienter er hjertetransplantasjon eneste mulighet for å gjenopprette adekvat kardial funksjon. Annen behandling inkluderer saltfattig og proteinrik diett og mediumkjedede triglyserider (MCT-kost). Akutt kan albumininfusjon være nyttig, men effekten er ofte kortvarig, og det betydelige natriumtilskuddet sammen med albuminen er et problem. Kortikosteroider (prednisolon 1-2 mg/kg/dag eller Entocort® 3 mg x 3) er rapportert å ha god effekt hos noen pasienter.[28,29] På enkeltkasus har en også brukt heparin[30]oktreotid, somatostatin og cyklosporin med positiv effekt. Diuretika kan ha en gunstig effekt hos enkelte. Ved økt lungekarmotstand kan en prøve sildenafil, bosentan eller andre pulmonale vasodilatorer[31].

Plastisk bronkitt

Tilstanden er kjent også ved andre sykdommer som astma, sigdcelleanemi, cystisk fibrose etc. Det er en sjelden, men særs alvorlig komplikasjon til univentrikulær sirkulasjon og forekommer uker til måneder etter fontaniseringen. Den vil ofte være fatal. Det dannes faste gelatinøse, mukøse (gummiaktig) avstøpninger av trakeobron-

kialtreet. De kan dannes helt akutt, er ofte residiverende og medfører alvorlig luftveisobstruksjon.[32] I publiserte kasuistikker er det prøvd flere typer behandling, bl.a. plasminogenaktivatorer[32] og fenestrering mellom forbindelsen fra vena cava inferior til lungearterien og atriet, kombinert med sildenafil og bosentan.[33] Andre behandlingstiltak vil være som ved proteintapende tarm, men de fleste behandlingene er kontroversielle (tabell 2).

Risiko for tromboemboliske hendelser

Lavt minuttvolum kombinert med turbulent blodstrøm gjennom det subpulmonale atriet eller i fontanforbindelsene øker risikoen for trombedannelse og embolisering. Fontanpasienter har på linje med andre pasienter med leverstuvning forstyrrelser i ulike koagulasjonsfaktorer: protein C, protein S og mangel på antitrombin III.[34] Selv om det er økt forekomst av trombose i denne gruppen pasienter, er bruk av antikoagulasjon ut over 6 måneder omdiskutert. Det synes heller ikke å være vesentlig forskjell i tromboseforekomsten enten en velger antikoagulasjon eller behandling med platehemmere .[35] Beskyttelsen slik behandling gir, er heller ikke god.[35,36] Antikoagulasjon er for tiden ikke vanlig praksis i Norge med mindre det foreligger annen indikasjon for det, for eksempel ved dilaterte atrier, atriale arytmier, nye eller tidligere tromber og embolier eller åpen fenestrering mellom total cavopulmonal forbindelse TCPC og atriet. Derimot anbefaler en platehemmere til alle fontanpasienter også uten risikofaktorer.[37] De fleste pasienter i Norge bruker platehemmere i form av acetylsalisylsyre (tabell 2). Det er knyttet stor optimisme til de nye antitrombotiske legemidlene som er tatt i bruk for andre indikasjoner.

Utvikling av kollateraler

Utvikling av kollateraler mellom systemiske arterier og lungekretsløpet[38] og mellom systemiske vener[39] kan ha betydelige hemodynamiske effekter. Mye tyder på at slike kollateraler utvikles allerede i tiden etter anleggelsen av bidireksjonal cavopulmonal anastomose, uten at etiologien er kjent.

Iskemisk hjertesykdom

I Norge har vi så langt få pasienter med fontansirkulasjon over 40 år. Iskemisk hjertesykdom har derfor vært et lite problem. Man må imidlertid forvente mer komplikasjoner og morbiditet ved iskemisk hjertesykdom hos denne pasientgruppen sammenliknet med resten av befolkningen.

Livskvalitet og begrensinger

Ved et kirurgisk godt resultat med anleggelse av total cavopulmonal forbindelse og lukking, eventuell fenestrering, har de fleste pasientene et godt liv gjennom barne- og ungdomsårene.[40,41] De vil i snitt ha en fysisk kapasitet målt som maksimalt surstoffopptak på 60 - 80 % av forventet i forhold til alder, kjønn og kroppsstørrelse.[42,43] Men mange bruker mye av sin reservekapasitet i hvile.[44] De fleste finner ut at de klarer best fysiske utfordringer hvis de kan ha en langsom økning av belastningen. For de fleste barn og unge med fontansirkulasjon kreves det, om ikke andre forhold tilsier det, lite ekstra tilrettelegning i skolen. Unntaket vil være et gradvis økende behov for tilrettelegning i gymnastikktimene. Avstanden til jevnaldrende med hensyn til fysisk kapasitet vil for de fleste øke i tenårene. Men riktig trening vil ha en gunstig effekt på hjertets funksjon og den fysiske kapasiteten også hos disse pasientene.[45,46]

Etter tenårene vil et økende antall få problemer med arytmier, tap av sinusknutefunskjon og avtakende kardial funksjon som beskrevet over. Mange av pasientene møter begrensinger i valg av utdannelse og yrke. De bør ikke veiledes inn i tunge manuelle yrker eller yrker som stiller andre krav til fysisk kapasitet. For mange er det også et problem å få forsikringer, eller de får begrensninger/avkortninger av disse og da spesielt livsforsikringer. Ingen pasienter med fontansirkulasjon får mulighet til å avtjene sin verneplikt eller få utdanning i forsvaret. Dette kan skape stor frustrasjon hos enkelte, ikke minst hos guttene.

Graviditet og fødsel

De fleste kvinner med fontansirkulasjon har normal menstruasjon og har mulighet for å bli gravide. Graviditet og fødsel er en stor belastning for sirkulasjonen med en økning

i minuttvolum på 30 - 40 % og en økning i sirkulerende blodvolum på 30 - 40 % ved 24 ukers graviditet. Samtidig reduseres systemisk kardiovaskulær motstand. Økt trombosetendens i graviditeten gir økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner. De hemodynamiske forandringene under graviditeten kan føre til økt systemvenøst trykk som igjen kan føre til komplikasjoner som atriale arytmier, ødemtendens og ascites. Enhver graviditet hos kvinner med fontansirkulasjon bør planlegges. En må vurdere kardial funksjon nøye før graviditeten. Selv om de fleste kvinner med velfungerende fontansirkulasjon tolererer graviditet og fødsel godt[47], er det er viktig å identifisere eventuelle risikofaktorer[48]:

- Tidligere hjertesvikt, TIA, hjerneslag og arytmier
- NYHA funksjonsklasse III eller IV, kardiale symptomer eller cyanose
- Venstresidige obstruksjoner (mitralklaffareal < 2 cm^2, aortaklaffareal < 1,5 cm^2 eller maksimal venstre ventrikkel-utløpsobstruksjon med trykkfall > 30 mmHg)
- Ejeksjonsfraksjon i systemisk ventrikkel < 40 %

Pasienten bør følges tett under og etter graviditeten. Fødselen må planlegges i samarbeid mellom dem som følger pasienten kardiologisk og fødeavdelingen. En må vurdere om fødselen kan skje ved et av de andre universitetssykehusene eller om den bør skje ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Som ved andre medfødte hjertefeil hos personer uten syndromer har en heller ikke hos dem med komplekse hjertefeil som krever fontanisering, funnet klar hereditet. Mange vil likevel mene at det også bak medfødte hjertefeil ligger en genetisk disposisjon og/eller miljøfaktorer under svangerskapet. En har også registrert en øket risiko hvis søsken eller foreldre, og da spesielt mor, har medfødt hjertefeil. En nyere kanadisk studie har vist 10 ganger økt risiko for en hvilken som helst medfødt hjertefeil hos barn av mødre som selv har medfødt hjertefeil[49]. Men ytterligere studier av genetisk disposisjon og miljøfaktor er nødvendig.

Flyreiser i trykkabin

Reiser i fly med trykkabin er ikke kontraindisert, men lange flyreiser kan by på problemer. Hos disse pasientene, mer enn hos andre, øker dehydrering og det å sitte lenge i ro risikoen for venøse tromber. Risikoen for embolier til hjernen er absolutt til stede hos pasienter med fenestrering og ved bidireksjonal cavopulmonal anastomose. Ved opphold i varmere klima er det viktig at pasienten husker på god væsketilførsel spesielt ved fysisk aktivitet eller gastroenteritt.

Dykking

Fra tid til annen kommer det opp spørsmål om dykking. Dette frarådes av flere grunner. For det første har pasientene økt risiko for arytmier som vil takles dårligere i vann enn på land. Endringer i intratorakalt trykk kan ha betydelige negative hemodynamiske konsekvenser. Risiko for embolier til hjernen er til stede ved åpen fenestrering.

Anestesi

Disse pasientene er en stor utfordring når de trenger narkose, også ved ikke-kardial kirurgi. Hvis mulig, må alle slike inngrep gjøres ved sentre med kompetanse og erfaring med fontanpasienter. Ved behov for akutt narkose bør kongenittkardiolog eller anestesilege med erfaring med slike pasienter kontaktes. Hvis det er tid, må en overveie å overføre pasienten til et senter med nødvendig kompetanse.

Undersøkelser og oppfølgning.

Voksne pasienter med fontansirkulasjon skal følges ved sentre med spesialkompetanse innen kongenitt kardiologi. Internasjonale retningslinjer anbefaler kontroll minst en gang i året ved tilfredsstillende hemodynamikk; oftere ved komplikasjoner.[50] I tillegg til klinisk og ekkokardiografisk undersøkelse anbefales EKG, blodprøver, belastningstest og MR i oppfølgingen.

Ekkokardiografi/doppler

Ekkokardiografi er det viktigste redskapet i oppfølgningen av kardial funksjon. Det er viktig å følge klaffelekkasjer, stenoser, ventrikkelstørrelse og systolisk funksjon

enten i form av ejeksjonsfraksjon og/eller forkortningsfraksjon (M-mode, 2-D-bilde eller ad modum Simpson). Mer sofistikerte funksjonsmålinger som *flow*-mønster i AV-klaffen, bevegelse av AV-ringen, vevs-doppler, *strain* (tøyning)/ *strain rate* og *spackle tracking* (mønstergjenkjenning) kan gi ytterligere informasjon, ikke minst over tid, men her er det viktig at undersøkelsen gjøres av kyndige personer og gjøres likt hver gang. Referansematerialet er så godt som fraværende. En utfordring er at det er vanskelig å visualisere og måle hastigheter i forbindelsen mellom atriet og arteria pulmonalis eller i en bidireksjonal cavopulmonal anastomose eller total cavopulmonal forbindelse .

EKG

Det er viktig å følge EKG med hensyn til forandringer. Tap av sinusrytme og tendens til bradykardi må avdekkes. Forlengelse av QRS-bredden kan indikere økende ventrikkelstørrelse.[51] Ved mistanke om arytmi er det indikasjon for langtids EKG-registrering.

Surstoffmetning

Normalt vil disse pasientene ha en surstoffmetning rundt 90 %. Fallende surstoffmetning kan være et tegn på redusert gjennomblødning i lungene og derfor dårligere oksygenering, eller ved fenestrering et tegn på økende venøs shunt til systemisk side på grunn av økt lungekarmotstand.

Blodprøver

Hematologi (hemoglobin og hematokrit), leverfunksjonsprøver, nyrefunksjonsprøver og serum-albumin bør følges, og ved mistanke om proteintapende tarm bør også α1-antitrypsin-*clearance* bestemmes.[52]

MR

Metoden er ressurskrevende, men en fullstendig og godt gjennomført MR-undersøkelse gir god oversikt over morfologi, myokardfunksjon, stenoser og insuffisienser i leverkar, lungekar og ikke minst fontanforbindelsene. MR har derfor blitt stadig viktigere i monitoreringen av pasientene. En bør ta første MR når pasienten kan undersøkes uten narkose, som referanse for videre oppfølgning. Senere er det ved stabile forhold rimelig å følge pasienten med MR hvert 3. – 5. år tilpasset den kardiale situasjonen hos den enkelte pasient, hyppigere ved forverrelse av den hemodynamiske situasjonen.[50] Hos pasienter med pacemaker kan CT-undersøkelse av hjertet også gi nyttig informasjon.

Belastningstester

Forskjellen mellom klinikk i hvile og fysisk kapasitet er kanskje større hos pasienter med fontansirkulasjon enn hos andre pasientgrupper. Tester med langsom økning av belastningen og samtidig monitorering av surstoffopptak, EKG, blodtrykk, oksygenopptak og ventilasjon bør inngå som en del av oppfølgingsrutinen. Hvor ofte pasientene skal testes, må individualiseres[50], men vi har lagt oss på hvert 3. - 5. år eller ved forverret hemodynamikk. En studie av fontanpasienter over 16 år har vist at dårlig maksimal kronotrop respons (< 122,5 slag pr. min) og lavt maksimalt surstoffopptak (VO_2 < 16,6 ml/kg/min) predikerer økt risiko for død eller andre komplikasjoner.[53]

Hjertekateterisering

En bør ha lav terskel for å gjøre hjertekateterisering ved uventete ødemer, fallende fysisk kapasitet, debut av arytmier, cyanose og hemoptyse. Hensikten ved undersøkelsen vil være å kartlegge venetrykk, lungekarmotstand, stenoser og kollateralkretsløp.

Hva skal en tenke på?

- Alle arytmier skal behandles raskt. Pasientene tåler arytmier dårlig, og brå hjertedød er en viktig dødsårsak i denne gruppen.
  - Rask elektrokonvertering er ofte indisert.
  - Etter debut av arytmi er det viktig å komme i gang med profylaktisk med medikamenter og/eller radiofrekvensablasjon.
  - Ved mistanke om episoder med takykardi er det viktig å få dokumentert type.
  - ICD er aktuelt for pasienter med sannsynlig ventrikkeltakykardi.
  - Ved tap av sinusknutefunksjonen er bradykardi en stor utfordring. Pace-

makere er vanskelig å implantere og krever ofte epikardiale elektroder.

- Enhver obstruksjon eller lekkasje i AV- eller aortaklaffen, i aorta eller fontanforbindelsene skal tas meget alvorlig og korrigeres kateterbasert eller kirurgisk hvis mulig.
- Det er holdepunkt for at en bør gi spesifikk behandling ved økende lungekarmotstand.
- Økende ventrikkelstørrelse og avtagende funksjon er alvorlig og krever rask medikamentell behandling og raskere utredning for transplantasjon enn andre pasienter.
- Fordi disse pasientene har en svært volumavhengig sirkulasjon, er det viktig at de er godt hydrert. Det er det viktig å ta hensyn til dette ved behandling av hjertesvikt, og pasienten må også være informert om viktigheten av god hydrering.

Konklusjon

Introduksjonen av fontanoperasjonen for over 40 år siden har revolusjonert behandlingen av pasienter med komplekse medfødte hjertefeil der hvor korreksjon til biventrikulær funksjon ikke er mulig. Det har siden den gang vært en kontinuerlig forbedring av de kirurgiske metodene samt omsorgen for pasientene før, under og etter operasjonene. Pasienter med fontansirkulasjon har vist seg å beholde god kardial funksjon lenger enn forventet, og en vet i dag ikke hvor mange som vil trenge transplantasjon og når de eventuelt vil ha behov for det. God oppfølgning med tidlig diagnostikk og behandling av komplikasjoner synes å bedre prognosen for disse pasientene. Dette krever kompetanse og nasjonalt samarbeid.

Referanser

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of trikuspidal atresia. Thorax 1971;26:240-9
2. Kreutzer G, Galindez H, Bono H. An operation for the correction of tricuspid atresia. J Thorac and Cardiovasc Surg 1973;66:613–21
3. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, Masuda Z, Takeuchi M, Ohtsuki S. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 203;126:504–9
4. Gewillig M. The Fontan circulation. Heart 2005;91:839-46
5. Giannico S, Hammad F, Amodeo A, Michielon G, Drago F, Turchetta A, Di Donato R, Sanders SP. Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients: the first 15 years. J Am Coll Cardiol. 2006;47:2065-73
6. Kajihara N, Asou T, Takeda Y, Kosaka Y, Onakatomi Y, Nagafuchi H, Yasui S.Pulmonary artery banding for functionally single ventricles: impact of tighter banding in staged Fontan era. Ann Thorac Surg. 2010;89:174-9
7. Sughimoto K, Matsuo K, Niwa K, Kawasoe Y, Tateno S, Shirai T, Kabasawa M, Ohba M. Fontan completions over 10 years after Glenn procedures. Cardiol Young. 2013;27:1-7
8. Reinhartz O, Reddy VM, Petrossian E, Suleman S, Mainwaring RD, Rosenthal DN, Feinstein JA, Gulati R, Hanley FL. Unifocalization of major aortopulmonary collaterals in single-ventricle patients. Ann Thorac Surg. 2006;82:934-8
9. Jacobs ML, Pelletier G. Late complications associated with the Fontan circulation. Cardiol Young. 2006;16 Suppl 1:80-4
10. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, La Gerche A, Gorenflo M. The Fontan circulation: who controls cardiac output? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;10:428-33
11. Silverstein DM, Hansen DP, Ojiambo HP, Griswold HE. Left ventricular function in severe pure mitral stenosis as seen at the Kenyatta National Hospital. Am Heart J. 1980;99:727-33
12. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, Salehian S, Lee T, Ohye RG, Devaney EJ. Fontan operation in the curret era; A 15-Year Single Institution Experience. Ann Surg 2008;248:402-10
13. Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, Gandhi SK, Canter CE, Huddleston CB. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. Ann Thorac Surg. 2012;94:807-15
14. Madan N, Ellozy S, Love B. Transcatheter repair of Fontan baffle stenosis and fenestration in two patients using Cook Zenith aortic endografts. J Invasive Cardiol. 2012;24:E32-4
15. Anderson PA, Breitbart RE, McCrindle BW, Sleeper LA, Atz AM, Hsu DT, Lu M, Margossian R, Williams RV. The Fontan patient: inconsistencies in medication therapy across seven pediatric heart network centers. Pediatr Cardiol. 2010;31:1219-28
16. Goldberg DJ, Shaddy RE, Ravishankar C, Rychik J. The failing Fontan: etiology, diagnosis and management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011;9:785-93

17. Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, Wernovsky G, Paridon SM, Rychik J. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Circulation 2011;123:1185-93
18. Hebert A, Jensen AS, Idorn L, Sørensen KE, Søndergaard L. The effect of Bosentan on exercise capacity in Fontan patients; rationale and design for the TEMPO study. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:36
19. Schuuring MJ, Vis JC, van Dijk AP, van Melle JP, Vliegen HW, Pieper PG, Sieswerda GT, de Bruin-Bon RH, Mulder BJ, Bouma BJ. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial.Eur J Heart Fail. 2013;15:690-8
20. Atallah J, Collins KK, Jonas RA, Mayer JE Jr, Triedman JK. Follow-up of a modified Fontan randomized trial for intraatrial reentrant tachycardia prophylaxis. Congenit Heart Dis. 2012;7:219-25
21. Tsao S, Deal BJ, Backer CL, Ward K, Franklin WH, Mavroudis C. Device management of arrhythmias after Fontan conversion. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;138:937-40
22. Stephenson EA, Lu M, Berul CI, Etheridge SP, Idriss SF, Margossian R, Reed JH, Prakash A, Sleeper LA, Vetter VL, Blaufox AD; Pediatric Heart Network Investigators . Arrhythmias in a contemporary fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. Am Coll Cardiol. 2010;56:890-6
23. Nakamura Y, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Kobayashi J. Ventricular performance in long-term survivors after Fontan operation. Ann Thorac Surg. 2011;91:172-80
24. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. Circulation 2007;115:534-45
25. Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. Congenit Heart Dis. 2007;2:288-300
26. Silvilairat S, Cabalka AK, Cetta F, Grogan M, Hagler DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: associations and predictors of clinical outcome. Congenit Heart Dis. 2008;3:262-268
27. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;115:1063-73
28. Schumacher KR, Cools M, Goldstein BH, Ioffe-Dahan V, King K, Gaffney D, Russell MW. Oral budesonide treatment for protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients. Pediatr Cardiol. 2011;32:966-71
29. Turner Z, Lanford L, Webber S. Oral budesonide as a therapy for protein-losing enteropathy in patients having undergone Fontan palliation. Congenit Heart Dis. 2012;7:24-30
30. Ryerson L, Goldberg C, Rosenthal A, Armstrong A. Usefulness of heparin therapy in protein-losing enteropathy associated with single ventricle palliation. Am J Cardiol. 2008;101:248-51
31. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O.Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. Ann Thorac Surg. 2006;82:e39-40
32. Costello JM, Steinhorn D, McColley S, Gerber ME, Kumar SP. Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. Pediatrics. 2002;109:e67
33. Do P, Randhawa I, Chin T, Parsapour K, Nussbaum E. Successful management of plastic bronchitis in a child post Fontan: case report and literature review. Lung. 2012;190:463-8
34. Monagle P, Karl TR. Thromboembolic problems after the Fontan operation. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2002;5:36-47
35. Canter CE. Preventing thrombosis after the Fontan procedure not there yet. Am Coll Cardiol. 2011;58:652-3
36. Seipelt RG, Franke A, Vazquez-Jimenez JF, Hanrath P, von Bernuth G, Messmer BJ, Mühler EG. Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches. Ann Thorac Surg. 2002;74:556-62
37. Monagle P, Chalmers E, Chan A, DeVeber G, Kirkham F, Massicotte P, Michelson AD; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):887S-968S
38. Prakash A. Significance of systemic to pulmonary artery collaterals in single ventricle physiology: new insights from CMR imaging. Heart. 2012;98:897-9
39. Sawada H, Mitani Y, Ohashi H, Hayakawa H, Ikeyama Y, Takabayashi S, Shimpo H, Maruyama K, Komada Y. Reversal of increased pulmonary arterial pressure associated with systemic venous collaterals after tonsillectomy in a Fontan candidate after the Glenn procedure: impact of obstructive sleep apnea on Fontan circulation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007;133:1371-3
40. Idorn L, Jensen AS, Juul K, Overgaard D, Nielsen NP, Sørensen K, Reimers JI, Søndergaard L. Quality of life and cognitive function in Fontan patients, a population-based study. Int J Cardiol. 2013 Oct 9;168(4):3230-5

41. McCrindle BW, Zak V, Pemberton VL, Lambert LM, Vetter VL, Lai WW, Uzark K, Margossian R, Atz AM, Cook A, Newburger JW. Functional health status in children and adolescents after Fontan: comparison of generic and disease-specific assessments. Cardiol Young. 2013: 10:1-9
42. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, Diller GP. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life-single centre experience and review of published data. Eur Heart J. 2012;33:1386-96
43. Sen S, Bandyopadhyay B, Eriksson P, Chattopadhyay A. Functional capacity following univentricular repair-midterm outcome. Congenit Heart Dis. 2012;7:423-32
44. Mehta NM, Costello JM, Bechard LJ, Johnson VM, Zurakowski D, McGowan FX, Laussen PC, Duggan CP. Resting energy expenditure after Fontan surgery in children with single-ventricle heart defects. J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:685-92
45. Cordina RL, O'Meagher S, Karmali A, Rae CL, Liess C, Kemp GJ, Puranik R, Singh N, Celermajer DS. Resistance training improves cardiac output, exercise capacity and tolerance to positive airway pressure in Fontan physiology. Int J Cardiol. 2013;168:780-8
46. Shafer KM, Garcia JA, Babb TG, Fixler DE, Ayers CR, Levine BD. The importance of the muscle and ventilatory blood pumps during exercise in patients without a subpulmonary ventricle (Fontan operation). J Am Coll Cardiol. 2012;60:2115-21
47. Therrien J, Warnes C, Daliento L, Hess J, Hoffmann A, Marelli A, Thilen U, Presbitero P, Perloff J, Somerville J, Webb GD. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease part III. Can J Cardiol. 2001;17:1135-58
48. Le Gloan L, Mercier LA, Dore A, Marcotte F, Mongeon FP, Ibrahim R, Asgar A, Poirier N, Khairy P. Pregnancy in women with Fontan physiology. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011;9:1547-56
49. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, Kramer MS; for the Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Association between Maternal Chronic Conditions and Congenital Heart Defects: A Population-Based Cohort Study. Circulation. 2013;128:583-9
50. Baumgatner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS et al. ESC Guidlines for the managment of grown-up congenital heart disease. Eur Heart J 2010; 31: 2915–57
51. Gokhale J, Husain N, Nicholson L, Texter KM, Zaidi AN, Cua CL. QRS duration and mechanical dyssynchrony correlations with right ventricular function after fontan procedure. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:154-9
52. Fujii T, Shimizu T, Takahashi K, Kishiro M, Ohkubo M, Akimoto K, Yamashiro Y. Fecal alpha1-antitrypsin concentrations as a measure of enteric protein loss after modified fontan operations. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:577-80
53. Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, Khairy P, Clair M, Rodriguez E, Pearson DD, Landzberg MJ, Rhodes J. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. Congenit Heart Dis. 2011;6:294-303