NORSK CARDIOLOGISK SELSKAPS HØSTMØTE PÅ FORNEBU 17.-19.10.2013

For andre gang ble høstmøtet arrangert på Scandic hotell på Fornebu. Et rekordstort deltakerantall på 285, hvorav ca. 220 helsearbeidere, fikk oppleve et variert program med god kvalitet, både i form og innhold. Noen dager på våre nasjonale møter er etter min mening slett ikke noe dårligere anvendt tid enn på de store internasjonale kongressene. I tillegg får man kontakt med sine kollegaer på en verdifull måte. Hotellet var forøvrig helt nyåpnet i fjor, og det falt da noen kritiske utsagn om maten. I år holdt alt den kvalitet man kunne ønske.

Under deler av møtet var det to parallellsesjoner. Deltakerne fordelte seg nokså jevnt på dem, et tegn på at arrangørene hadde truffet bra med spesialtemaene. Som vanlig var det varierte tema: generell og invasiv kardiologi, arytmi, ekkokardiografi, hjertesvikt og GUCH. Dessuten var det forskningssymposium.

Ole Storsteins pris ble tildelt Truls Myrmæl fra Tromsø. Prisen for beste forskningsabstrakt gikk til Kari Nytrøen.

Ved festtilstelningen fikk både Kjell Vikenes og Henrik Schirmer takk for sin innsats i styret i NCS. Alf Inge Larsen og tidligere nestleder og sekretær Dan Atar fikk også begge honnør for sitt styrearbeid og et bilde som takk. De har begge spesielt lang fartstid i NCS-styret, henholdsvis fra 2003 og 2005. Takk og bildegave fikk også Rune Wiseth, for å ha ledet arbeidet med de to første høstmøtene.

Nedenfor presenterer vi flere referater fra innleggene. Takk til travle kolleger som tok seg tid til å lage referat for *Hjerteforums* lesere. De vitenskapelige abstraktene som ble presentert på møtet, gjengis også.

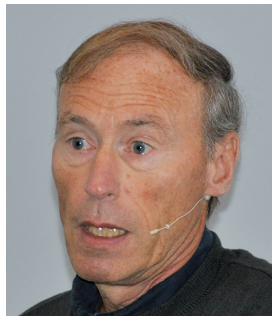
God lesning - og vel møtt til neste års møte.

Olaf Rødevand
Redaktør

NYE PERORALE ANTIKOAGULASJONSMIDLER OG AKUTT KORONARSYNDROM

Jan Eritsland, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Retningslinjene for antitrombotisk behandling ved akutt koronarsyndrom (ACS) har gjennomgående godt evidensgrunnlag. Dette gjelder både akutt ST-elevasjonsinfarkt og ikke-ST-elevasjons-ACS (1,2). Alle norske sykehus har utarbeidet rutiner forenlige med disse retningslinjene. Etter ACS anbefales i utgangspunktet dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre (ASA) og ADP-reseptor-antagonist i 12 måneder. Hos pasienter med økt risiko for blødning kan denne perioden forkortes, men det anføres at pasienter behandlet med ren metallstent (BMS) eller medikamentavgivende stent (DES) bør ha dobbel platehemmende behandling i minst 1, respektive 6 måneder. Under spesielt blødningstruende omstendigheter kan nok dette siste tidsrommet krympes ytterligere med sistegenerasjons DES.



Mellom 5 og 10 % av pasienter med ACS vil stå på peroral antikoagulasjonsbehandling; de fleste på grunn av atrieflimmer, noen på grunn av mekanisk klaffeprotese, venstre ventrikkeltrombe eller venøs trombo-embolisk sykdom. Hos disse pasientene anbefaler retningslinjene dobbel platehemmende behandling så kort tid som mulig (3). Med trippel antitrombotisk behandling øker risikoen for blødning kanskje med en faktor på 4 sammenlignet med ASA alene (4). Alvorlig blødning øker mortaliteten ved ACS betydelig, nødvendiggjør lengre hospitalisering og øker kostnadene. Paradoksalt nok, blant dem med alvorlig blødning som dør, så er årsaken hos de fleste iskemisk betinget, kanskje fordi ellers nødvendig antitrombotisk behandling er blitt seponert helt.

Nye orale antikoagulasjonsmidler (NOACs) har i kliniske studier vist seg minst like effektive som warfarin ved atrieflimmer, uten flere blødninger og med mindre hyppighet av cerebrale blødninger. NOACs har fordeler ved raskt inntredende effekt, et bredt terapeutisk vindu og fast dosering. Det er imidlertid muligheter for interaksjoner med andre legemidler og, i varierende grad mellom de ulike medikamentene, er utskillelsen avhengig av nyrefunksjonen. Det er så langt ingen pålitelige metoder til rutinebruk for bestemmelse av antikoagulasjonsnivå.

Hvordan skal man forholde seg med hensyn til antitrombotisk behandling når en pasient behandlet med NOAC innlegges med ACS? I mangel av randomiserte studier må man her støtte seg til observasjonelle data fra studier med NOACs og registerdata. Anbefalinger blir derfor noe vage og basert på «ekspertkonsensus», altså evidensnivå C (5). Generelt anbefales det å unngå NOACs i akuttsituasjonen og gi antitrombotisk behandling i henhold til vanlige retningslinjer (1,2). Ved angiografi/PCI anbefales radial tilgang, ved stenting helst bruk av BMS om mulig. GPIIb/IIIa-hemmere bør unngås, bare til bruk i "bail-out" situasjoner. Ved akutt STEMI/primær PCI anbefales antikoagulasjon med ufraksjonert heparin eller bivalirudin, da pasienter på NOAC alene har vist tendens til kateterthrombose. Dobbel platehemmende behandling gis på vanlig måte. Trombolysebehandling av STEMI anbefales ikke, dersom det ikke er gått mer enn 12 timer siden inntak av NOAC. Indikasjonen for primær PCI styrkes derfor hos pasienter behandlet med NOAC. Ved NSTE-ACS anbefales også umiddelbart dobbel platehemmende behandling, mens

antikoagulasjon med ufraksjonert eller lavmolekylært heparin, fondaparinux eller bivalirudin, anbefales først startet helst 24 timer etter siste inntak av NOAC.

Den antitrombotiske behandlingen etter akuttfasen er også i hovedsak basert på skjønn. Generelt anbefales oppstart av (samme) NOAC når effekten av den akutte antikoagulasjonsbehandlingen antas å være ute. Ved atrieflimmer anses indikasjonen for antikoagulasjonsbehandling å være til stede ved CHA_2DS_2-VASc skår 1 eller mer (4). Ved behov for dobbel platehemmende behandling med antatt kort varighet kan det ut fra en statistisk risikoavveining (blødning vs. systemisk embolisme) være rimelig å heve indikasjonen for antikoagulasjon noe (til f.eks. skår 2 eller mer), inntil det anses trygt å seponere én platehemmer. I slike avveininger anbefales det å bruke validerte risikoskår for blødning, systemisk embolisme og aterotrombose, f.eks. HAS-BLED, CHA_2DS_2-VASc og GRACE. I langtids antitrombotisk trippelbehandling anbefales klopidogrel fremfor ticagrelor eller prasugrel. Likeledes anbefales laveste dokumenterte dose NOAC under kombinasjonsbehandlingen.

Når det gjelder varighet av antitrombotisk trippelbehandling, følges vurderingene angitt i første avsnitt, den bør være så kort som det anses forsvarlig. Når én platehemmer seponeres, synes det rimelig å beholde den andre i kombinasjon med antikoagulasjon ut det første året. Etter 1 år anser mange eksperter at oral antikoagulasjon alene vil være tilstrekkelig antitrombotisk behandling. Flere studier som underbygger dette, er imidlertid fra pre-PCI æraen og andre vil nok mene at f.eks. med en stent plassert sentralt i en koronararteriegren vil det være rimelig å gi lavdose ASA på ubestemt tid i tillegg, så sant blødningsrisikoen ikke anses som høy.

Begrunnet i foreløpig bare én randomisert studie (6), men i tillegg registerdata, kan det se ut til at kombinasjonen warfarin og klopidogrel kommer bedre ut enn konvensjonell trippelkombinasjon med warfarin, ASA og klopidogrel etter stenting, både hva angår blødninger og iskemiske hendelser. Det avventes data fra pågående studier før denne kombinasjonen kan gis generell anbefaling, og foreløpig har vi ikke data på NOACs i denne sammenheng.

Endelig må det nevnes at NOACs har vært undersøkt i store randomiserte studier etter ACS, i tillegg til dobbel platehemmende behandling, hos pasienter uten egen indikasjon for antikoagulasjon. I *APPRAISE-2* ga apiksaban 5 mg x 2 mot placebo på toppen av ASA og klopidogrel ingen reduksjon av iskemiske endepunkter og risiko for alvorlig blødning økte med en faktor på ca. 2,6 (7). I *ATLAS ACS 2 - TIMI 51* ga rivaroksaban 5 mg x 2 eller 2,5 mg x 2 mot placebo på toppen av ASA og klopidogrel en signifikant reduksjon av iskemiske endepunkter på 16 %, men på bekostning av ca. 4 ganger økt risiko for alvorlig blødning (8). Dette tilsier nok at trippel langtidsbehandling med kombinasjonen rivaroksaban/ASA/klopidogrel vil være et alternativ for et lite antall pasienter med høy risiko for aterotrombose og lav blødningsrisiko. Det er å merke seg at disse doser rivaroksaban ikke er dokumentert effektive som profylakse mot systemisk embolisme ved atrieflimmer.

Sammenfatning: NOACs er lite egnet i akuttbehandlingen ved ACS, bruk velkjente antitrombotiske prinsipper. Trombolysebehandling av STEMI blir vanskeliggjort under behandling med NOAC, dette favoriserer primær PCI. (Samme) NOAC kan som regel oppstartes senere i akuttfasen, men under dobbel platehemmende behandling kan evt. kortvarig stans i antikoagulasjonsbehandling vurderes ved svært lav risiko for systemisk embolisme. Alle kombinasjoner NOACs og platehemmere gir økt risiko for blødning og slik behandling og varighet må individualiseres i henhold til risiko for aterotrombose, systemisk embolisme og blødning.

Referanser

1. Eur Heart J 2011;32:2999-3054
2. Eur Heart J 2012;33:2569-2619
3. Eur Heart J 2012;33:2719.47
4. Lancet 2009;374:1967-74
5. Europace 2013;15:625-51
6. Lancet 2013;381:1107-15
7. N Eng J Med 2011;365:699-708
8. N Eng J Med 2012;366:9-19

VENTRIKKELTAKYKARDIER – ETIOLOGI, MEKANISMER OG ABLASJONSSTRATEGIER

Per I. Hoff, Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssykehus, Bergen

Ablasjonsbehandling av ventrikulær takykardi (VT) er ofte symptomatisk. Indikasjon for antiarytmika og implanterbar defibrillator (ICD) må vurderes etter etablerte retningslinjer.

VT kan beskrives fra EKG som monomorf med like QRS-komplekser eller pleomorf der QRS-morfologi endres for en periode under pågående VT eller ved en ny VT episode. Ved polymorf VT vil QRS kontinuerlig endre akse og form og ha en høyere frekvens.

Etiologi og mekanismer

Monomorf VT ved ikke-strukturell hjertesykdom

Arytmien er idiopatisk og oftest automatisk fra høyre ventrikkels utløpstrakt (RVOT) eller venstre ventrikkels utløpstraktus (LVOT). Den kan også opptre som en sirkelbevegelse (reentry) i fasiklene i venstre ventrikkel. Et 12-avledningers EKG under disse VT-episodene har karakteristika som antyder hvor mekanismen sitter. Utredningen må utelukke bakenforliggende hjertesykdom.

Monomorf VT ved strukturell hjertesykdom. Post-iskemisk VT

Her skyldes arytmien oftest tidligere hjerteinfarkt med inhomogene randsoner mellom normalt og fibrotisk vev. Det kan foreligge flere reentry-mekanismer og flere presentasjoner av monomorf VT hos samme pasient. VT kan være rask eller langsom og opptre sjelden, hyppig eller kontinuerlig (incessant).

VT ved ikke-iskemisk kardiomyopati

Her er også fibrose årsak, men den kan være spredt. I prinsippet må kartlegging og ablasjonsbehandling gjøres på tilsvarende måte som ved post infarkt-arytmi, men kartlegging er ofte krevende.

Arytmogen høyre ventrikkel kardiomyopati (ARVC)

VT ved ARVC er oftest monomorf. Det foreligger genetisk betinget fettinnleiring i høyre ventrikkels frie vegg, eventuelt andre steder i hjertet. Typiske diagnostiske tegn er EKG med epsilonbølge i V1, dilatert høyre ventrikkel ved ekkokardiografi og MR-funn forenlig med tynn ventrikkelvegg pga. fettvev. Genetisk testing er usikker hvis en ikke har morfologiske funn. Arytmien kan ofte ligne en idiopatisk RVOT-VT. Ablasjonsbehandling kan være mulig, men byr på utfordringer ved flere patologiske områder og progredierende sykdom med nye arytmier. Hos noen vil en ha problemer med å stille diagnosen på grunn av minimale strukturelle funn.

Myokarditter

Akutte myokarditter kan gi VT, men helst i akuttforløpet. Muligheter for sene arytmier er avhengig av i hvilken grad inflammasjon går tilbake og om det tilkommer fibrose. Sjeldne former er kjempecelle-myokarditter som Fiedlers myokarditt der prognosen er alvorlig og transplantasjon aktuell, og sarkoidose der behandling av grunnsykdommen er viktig også mot arytmiforekomst. Ablasjonsbehandling er iblant aktuelt. Chagas sykdom er sjelden i Norge, men kan bli vanligere å se i Norge hos personer som har oppholdt seg i endemiske strøk i Sør Amerika. Chagas myokarditt gir epikardiale

lesjoner som ofte må ablasjonsbehandles fra epikardialt rom.

Kongenitt/postoperativ hjertesykdom

Postoperative arr etter korrigerende hjertekirurgi kan være årsak til reentry-mekanismer. Hvis ablasjonsbehandling blir indisert, må en kjenne til hvilke hjertekirurgiske inngrep som er utført og anatomien der arytmimekanismen oftest sitter. Det kreves 3-D elektrisk-anatomisk kartlegging ofte integrert med MR/CT-bilder.

Polymorf VT (PMVT)

PMVT har hjertefrekvens opptil 300/min med synkope. QRS-kompleksene endres kontinuerlig. Disse arytmiene er ikke egnet for ablasjonsbehandling med mindre definerte ventrikulære ekstrasystoler (VES) er en tydelig trigger av arytmien.

PMVT ved lang QT-tid (LQT)

Denne PMVT endrer QRS-akse minst hvert 3 sekund. Den skyldes en repolariseringsforstyrrelse som forlenger aksjonspotensialet og gir forlenget korrigert QT-tid i EKG. Arytmien kan skyldes en genetisk betinget tilstand inkludert LQT I-III og Brugadas sykdom eller være akkvirert på grunn av medikamenter, medikament-kombinasjoner eller tap av elektrolytter.

Annen PMVT

Iskemi i akuttfasen av et infarkt kan gi polymorf VT, ofte med overgang til ventrikkelflimmer.

En monomorf VT kan også degenerere til en polymorf VT. En slik arytmiform opptrer kanskje oftere ved kardiomyopatier enn ved et definert infarktsubstrat.

Katekolaminerg VT er genetisk betinget, relatert til anstrengelse og adrenerg stimulering. Den har ofte en pleomorf form med skiftende QRS-akse mellom hjerteslagene.

VT-mekanismer

Fokal VT er ofte automatisk i et strukturelt normalt hjerte. Arytmien er hos noen utløsbar med adrenerg stimulering og høyere hjertefrekvens, mens den hos andre opptrer når grunnrytmen er langsom. Den er ikke utløsbar med programmert stimulering. Arrbetinget reentry betyr at det foreligger strukturell hjertesykdom. Arytmien er oftest utløsbar med programmert elektrisk stimulering. Den kan også være utløsbar med adrenerg stimulering.

Ablasjonsstrategier

Utredningen bør inneholde

- Sykehistorie som avdekker hjertesykdom og arytmiens kliniske betydning
- 12 avledningers EKG av VT hvis mulig
- Utskrift fra eventuelt implantert ICD med hendelse-opptak av VT-EKG
- Ekkokardiografi
- Belastnings-EKG
- Koronar angiografi eller CT-angiografi
- MR cor spesielt med henblikk på ARVC
- Programmert stimulering diagnostisk, men oftest som kartlegging under ablasjonsbehandling

Hvilke ventrikulære arytmier kan ablasjonsbehandles

- Idiopatisk parokysmal VT og hyppige symptomatiske VES fra RVOT eller LVOT
- Venstre fasikkel-VT (verapamil-sensitiv)
- Incessant hemodynamisk stabil VT etter hjerteinfarkt
- Parokysmal monomorf VT etter hjerteinfarkt før eller etter ICD-implantasjon
- Paroksysmal VT ved ARVC
- *Bundle branch*-reentry (i ledningsverket)
- Postoperativ arr-betinget VT
- Post myokarditt-VT
- Ventrikkelflimmer utløst av definerte VES (fasikkulær)

Behandling som bør gis hvis behov før ablasjon av VT

- Revaskularisering
- Hjertesviktbehandling etter vanlige retningslinjer der også CRT må vurderes
- Betablokkere
- Spesifikke antiarytmika utgjør hos denne gruppen oftest bare amiodaron

Det diskuteres om ablasjon bør prøves før amiodaron og ICD ved hemodynamiske stabil VT

Tilgjengelighet for ablasjon

Monomorf idiopatisk VT med begrenset substrat er best egnet for ablasjon. Ablasjon kan gjøres først ved enkle substrater (klasse IA), men gjerne etter forsøk med betablokker. Hvis det foreligger et fokus i RVOT/LVOT eller i en liten reentry-mekanisme i fasikkelsystemet, kan pacekart med påvist likhet mellom QRS i 12-avledningers-EKG under VT og lokal pacing angi sted for ablasjon. Aktiveringskart med 3D-system kan også her være nødvendig i tillegg.

Ablasjon av post-infarkt VT har lavere suksessrate og økt residivtendens. ARVC og kardiomyopatier utgjør teknisk vanskeligere substrater. Ved strukturell hjertesykdom bør gjerne amiodaron prøves først, og hvis effektiv, kan ablasjon avventes. Hvis det likevel tilkommer residiv, kan amiodaron bidra til å senke VT-frekvens og stabilisere hemodynamikk under kartlegging og ablasjon. Ablasjon ved incessant VT ved strukturell hjertesykdom utføres alltid basert på 3D-kartlegging til VT stopper. Resultatet antas bedre hvis klinisk VT etter ablasjon ikke er induserbar, og beste funn er ingen induserbar VT. Induserbar ikke-klinisk VT betyr ikke alltid klinisk residiv, mens ikke-induserbar VT ikke utelukker residiv.

Forberedelse

Medikamenter (amiodaron) kan gis intravenøst for å senke VT-frekvens før aktiveringskartlegging, men kan gi BT-fall og redusert induserbarhet av klinisk arytmi. Generell anestesi er gunstig på grunn av DC-konverteringer og smerter ved prosedyren, men også her kan en oppleve BT-fall og redusert induserbarhet av klinisk arytmi. Support under ustabil VT med Impella er beskrevet, men lite dokumentert.

Den typiske pasient til ablasjon for VT ved strukturell hjertesykdom har ofte følgende karakteristika

- Gammelt transmuralt hjerteinfarkt med venstre ventrikkels EF < 40 %
- Tidligere revaskularisert med PCI og/eller ACB
- VT oppsto lang tid etter infarkt
- Betablokker og amiodaron er prøvd, men er uten god effekt eller ikke tolerert.
- ICD eller CRT-D er allerede implantert

Radiofrekvensablasjon av VT ved strukturell hjertesykdom

Ved strukturell hjertesykdom gjøres alltid et 3D elektrisk-anatomisk kartlegging av aktuelle hjertekamre, helst i både sinusrytme og VT, hvis mulig. En kan kartlegge hvor den elektriske aktivering under VT forlater arrområdet og rekrutterer resten av hjertet. En kan så med ablasjonslesjoner blokkere impulsutgangen. Vanligere er det å kartlegge hvor denne reentry-arytmiens sløyfe har sitt langsomt ledende parti omkring eller i arret. Dette synes på kartlegging som en kontinuerlig aktivitet av fraksjonerte elektriske signaler, ofte med et midtdiastolisk potensiale. Ved tillegg av lokale pacingmanøvre (*entrainment*) kan betydning av området bekreftes, og ablasjon her kan ha umiddelbar effekt.

Hvis arytmien er hemodynamisk intolerabel og ikke kan kartlegges, kan en kartlegge og ablasjonsbehandle alle fraksjonerte signaler omkring eller i arret. Dette ligner den tidligere mer vanlige kirurgisk behandling av VT ved venstre ventrikkelaneurismer. Ablasjons-behandling kan utføres med manuelt opererte katetre eller via robotstyrte (for eksempel magnetstyring, Stereotaxis). Hos noen (5-10 %) kan epikardial tilgang være nødvendig for tilkomst til VT-substratet. Erfaring viser at VT ofte kan stoppes med ablasjon, men residivfaren er stor. Ved alle sent opptredende arytmier må en mistenke at det foreligger økende grad av hjertesvikt som må prøves korrigert.

Konklusjoner

Ventrikulær arytmi kan skyldes en automatisk fokal prosess med enkelt VT-substrat i et ellers friskt hjerte. Ablasjonsbehandling kan være første valg, men betablokker bør prøves.

Ved arrbetingede VT-reentry-mekanismer hos pasienter med strukturell hjertesykdom kreves betydelig kartlegging og kompleks tilnærming. Ablasjonsbehandling

av VT ved strukturell hjertesykdom er mulig, men må ha et realistisk endepunkt.

Incessant VT og hyppige innslag fra implantert ICD/CRT-D på grunn av VT synes å være de viktigste indikasjonene for ablasjonsbehandling

PROSJEKT HJERTE-CT- "CT ANGIO I NORD"

Amjid Iqbal, Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset i Nord Norge, Tromsø

Bakgrunn: CT-basert koronar angiografi (CTA) som metode har fått økende utbredelse internasjonalt og etter hvert også i Norge. Metaanalyser viser høy grad av sensitivitet og negativ prediktiv verdi, mens spesifisitet og positiv prediktiv verdi (PPV) er lav til moderat. Mange av studiene som inngår i metaanalyser, er små (n < 200) med selekterte og velegnede pasienter. Internasjonale retningslinjer om implementering og læring av hjerte-CT understreker betydning av volum i innlæringsfasen og vedvarende høyt volum for vedlikehold av kompetanse.
Universitetssykehuset i Tromsø fikk høsten 2011 ny "*state of the art*" to-kilde-CT-maskin, Siemens Somatom Flash, beregnet på hjerte-undersøkelser. Vi hadde på daværende tidspunkt svært begrenset erfaring med koronar CT-angiografi. Etter diskusjon mellom hjertemedisinsk avdeling og radiologisk avdeling ble man enige om kvalitetssikringsstudie av hjerte-CT som metode.

Design og metode: Elektive pasienter med mistenkt stabil koronarsykdom som var akseptert og innkalt til invasiv koronar angiografi (IKA), ble inkludert. Pasientene fikk tilbud om både hjerte-CT og invasiv utredning under samme opphold (innen 24 timer). Mest mulig "all comers design" med få eksklusjonskriterier (allergi, GFR < 30). CTA- og IKA-funn ble lagret blindet. Demografiske og kliniske data samt blodprøvesvar ble lagret i studiedatabasen. Spørreskjema ble brukt med prospektiv oppfølgning av helse, symptomer og livskvalitet ved studiestart og etter 6 og 12 måneder,samt 3 år i tillegg til registrering av død og kardiovaskulære hendelser i 10 år.

Noen preliminære data er analysert, og disse er presentert som abstrakt ved ESC-kongressen som var i september 2013 i Amsterdam. Disse dataene fokuserer på læringskurve i studietiden (2012) og ble delt opp i 3 faser (vår, sommer og høst) hos 560 pasienter uten tidligere kjent koronar hjertesykdom.

Funn: Vi fant vedvarende høy sensitivitet og negativ prediktiv verdi (NPV) > 95 %. Det vil si at man ikke overser signifikante stenoser på CT. Derimot ser vi i løpet av de 3 fasene i studien en signifikant forbedring av spesifisiteten, noe som øker positiv prediktiv verdi (PPV) fra 33 % til 59 %. Det var ingen tegn til avflating av læringskurven mellom fase 2 og 3. Bildekvaliteten bedret seg også signifikant i løpet av studieperioden, men er ikke en uavhengig prediktor for bedring av spesifisiteten.

Konklusjon: Våre funn er i samsvar med internasjonale retningslinjer. Det er ved implementering av hjerte-CT viktig at man avsetter tid og ressurser til opplæring, kvalitetssikring og vedlikehold av kompetanse. Rutiner for tett samarbeid mellom kliniker, CT-tolker og tilbakemelding fra invasiv senter er essensielt da adekvat billedkvalitet og tolkning er avhengig av forståelse av fysiologi og hemodynamikk (puls, systole, diastole etc.). I tillegg til høy NPV er det viktig å ha høy PPV for å unngå for mange unødvendig invasive prosedyrer. PPV er ikke bare avhengig av spesifisitet, men også sykdommens prevalens. Pasienter med lav pretest-risiko vil ha liten nytte av koronar-

utredning, uavhengig om det gjøres med CT eller invasivt. Bruk av pretest-skåring med NORRISK kan være en god metode for å heve PPV (Abstrakt NCS' høstmøte 2013; Henrik Schirmer).

Studieperioden har gitt oss stor kompetanse på bruk av hjerte-CT ved koronarutredning pga. stort volum og anledningen til *head-to-head*-sammenlikning både av dem med lav til moderat risiko og dem med høy pretest-sannsynlighet for koronarsykdom (stentbehandlede og ACB-opererte). CT av aorta og klaffemål i forbindelse med TAVI-utredning er blitt standard, og vi bruker også CT for kartlegging av lungeveneanatomi før ablasjon. Vi er glad for å dele våre erfaringer og kompetanse, og interesserte sentra er velkommen til å sende forespørsel om informasjon eller hospitering.

CT prosjektansvarlige:

Radiolog: Signe Helene Forsdahl (signe.helene.forsdahl@unn.no), kardiologer: Amjid Iqbal (amjid.iqbal@unn.no) og Henrik Schirmer (henrik.schirmer@unn.no)

TRENING HOS HJERTEPASIENTER – FYSIOLOGISKE EFFEKTER AV KLINISK BETYDNING

Øivind Rognmo og K. G. Jebsen, Senter for hjertetrening, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim

Fysisk aktivitet er et forsømt område innen forebygging av sykdom, til tross for at det er betydelige bevis for at fysisk inaktivitet er en stor årsak til død og uførhet over hele verden [1]. Det har vært vanskelig å få anerkjent betydningen av fysisk inaktivitet i bekjempelsen av ikke-smittsomme sykdommer, og evnen til å nyttiggjøre seg dette på befolkningsnivå har ikke vært spesielt vellykket, i motsetning til fokusering på de klassiske risikofaktorene som for eksempel tobakk, kosthold og alkohol [1]. Ett problem er at fysisk inaktivitet ofte ses på som en mindre eller sekundær risikofaktor for andre ikke-smittsomme sykdommer. En ny unik studie kvantifiserer imidlertid den negative effekten av inaktivitet på verdensbasis [2]. Denne studien anslår at fysisk inaktivitet fører til 6-10 % av alle dødsfall blant de store ikke-smittsomme sykdommene (hjerte-karsykdommer, type 2-diabetes og bryst- og tykktarmskreft). Videre viser den at inaktivitet forårsaker 9 % av for tidlig død, eller mer enn 5,3 av de 57 millioner dødsfall som skjedde i verden i 2008 [3]. Dette tilsvarer det antallet dødsfall som tobakk forårsaker globalt, og tobakk er ansett som en av de store risikofaktorene [4].

I tillegg til å redusere død er fysisk aktivitet assosiert med lavere risiko for å utvikle høyt blodtrykk, depresjon, demens, brystkreft og tykktarmskreft [5]. Fordelene ved fysisk aktivitet er imidlertid ikke bare gunstig sett i lys av sine sykdoms-reduserende assosiasjoner. De er mer vidtrekkende, og virker helsefremmende i seg selv. I tillegg gir en aktiv livsstil, som for eksempel gåing og sykling som transportform, en miljøgevinst som i sin tur også har en positiv innvirkning på helsen. Randomiserte kliniske studier har vist at intensiv trening økter kondisjonen i større grad enn moderat intensitet [6,7] og forbedrer en rekke kjente risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom

[8]. Vi vet også at trening med høy intensitet gir større fysiologiske tilpasninger enn moderat intensitet samt bedrer hjertefunksjonen i større grad hos hjertesyke [9,10]. Til tross for at vi i dag vet at fysisk aktivitet er viktig for å bedre kardiovaskulær risikoprofil og for å opprettholde fysisk funksjonsevne, mangler likevel litteraturen store randomiserte studier som dokumenterer effektene av fysisk aktivitet på sykelighet og dødelighet. Derfor har vi i Trondheim startet prosjektet «Generasjon100» der vi har invitert hele Trondheims befolkning mellom 67 og 75 år til en stor randomisert studie for å studere effekten av trening med ulik intensitet på mortalitet og sykelighet [11].

Referanser

1. Beaglehole, R., et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. Lancet 2011;377:1438-47.
2. Lee, I.M., et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet 2012,380: 219-29.
3. WHO, Global Health Observatory Data Repository. http://apps.who.int/ghodata.
4. WHO, GLOBAL HEALTH RISKS: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf, 2009.
5. CDC, The Benefits of Physical Activity. http://www.cdc.gov/physicalactivity/everyone/health/index.html.
6. Rognmo, O., et al. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11:216-22.
7. Wisloff, U., et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation 2007;115:3086-94.
8. Tjonna, A.E., et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. Circulation 2008;118:346-54.
9. Wisloff, U., O. Ellingsen, and O.J. Kemi. High-intensity interval training to maximize cardiac benefits of exercise training? Exerc Sport Sci Rev 2009;37:139-46.
10. Kemi, O.J. and U. Wisloff. High-intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. J Cardiopulm Rehabil Prev 2010;30:2-11.
11. Stensvold, D. Søker ungdomskilden med trening, in Adresseavisen Trondheim16. July 2012.

MEDFØDTE HJERTEFEIL OG FYSISK AKTIVITET – FARLIGE GREIER?

Erik Thaulow, Barnehjerteseksjonen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Som hovedregel gjelder at vi i Norge legger få restriksjoner for fysisk aktivitet hos pasienter med medfødte hjertefeil. Overbeskyttelse og avhold fra fysisk aktivitet er oftere et problem. Det er imidlertid pasienter som kan oppleve rytmeforstyrrelser både spontant og fremprovosert av aktivitet. Der sykehistorien eller tidligere registrering tyder på dette, er registrering under belastningstester eller ved langvarig monitorering viktige hjelpemidler. ICD brukes mer i denne pasientgruppen enn før, og ablasjon blir også benyttet langt hyppigere enn tidligere.

Pasienter med sterkt nedsatt funksjon av venstre eller høyre ventrikkel er utsatt for hemodynamiske risikoforhold ved anstrengelser, spesielt hvis det er samtidig utløpshindringer.

Pulmonal hypertensjon er en annen diagnosegruppe der det er aktuelt å dempe fysisk aktivitet, fordi transpulmonal blodstrøm kan bli inadekvat ved belastning og venstresidig *preload*, og dermed minuttvolumet, kan bli kritisk redusert. Under perioder med hypovolemi (gastroenteritt, febrilia) vil risikoen øke. Det gjelder også for pasienter med univentrikulære tilstander.

Sykehistorien og observasjoner under belastningstesting er viktige, men også funn som tyder på at pasienten har en tendens til å anstrenge seg mer enn symptomer og faresignaler/tretthet tilsier, bør utløse restriksjoner. De fleste GUCH-pasienter setter selv sunne og realistiske grenser for sin fysisiske aktivitet.

Alf Inge Larsen takkes for sin innsats for NCS.

IKKE-KARDIAL KIRURGI HOS VOKSNE MED MEDFØDTE HJERTEFEIL. UTFORDRINGER?

Hans Kristian Langsetmo, Barne- og ungdomsklinikken, St. Olavs Hospital

Dessverre finnes det ingen gode og utførlige internasjonale retningslinjer for håndtering av pasienter som skal gjennom ikke-kardiale kirurgiske inngrep.

ACC/AHA utga i 2007 og 2008 henholdsvis "Guidelines on perioperativ cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery" og "Guidelines for the management of adults with congenital heart disease", men dessverre er håndteringen av voksne med medfødt hjertefeil som skal gjennom ikke-kardial kirurgi, svært lite omtalt.

Årsaken til disse manglende retningslinjer må ses i sammenheng med at medfødte hjertefeil ikke er noen ensartet tilstand. Medfødte hjertefeil er så mangt og inkluderer enkle hjertefeil som ASD og VSD til de langt mer komplekse hjertefeil med blant annet ett funksjonelt hjertekammer. Mange av disse pasientene er i tillegg operert med ulike metoder, og mange pasienter har andre komorbide tilstander (for eksempel nyre – og leversvikt samt økt blødnings- og trombosetendens), noe som gjør det hele komplisert. Noen av disse pasientene har også ulike syndromer som det må tas hensyn til.

Det er helt nødvendig å vite eksakt hvilken type hjertefeil som foreligger, hva som er gjort med pasienten (intervensjoner/operasjoner) og hvordan det kliniske forløpet har vært (restdefekter, sekveler og ventrikkelfunksjon). Noen ganger kan dette være vanskelig å finne ut av da viktige dokumenter som operasjonsbeskrivelser kan mangle, spesielt dersom pasienten er operert i utlandet.

NCS´ arbeidsgruppe for voksne med medfødte hjertefeil anbefaler at man som et minimum utreder pasienten preoperativt med 12-avledningers hvile-EKG, arbeids-EKG, røntgen thorax, ekkokardiografi og blodprøver (inklusive koagulasjonsstatus).

Anestesi og per- og postoperativ overvåkning krever innsikt i samspillet mellom hjertefeilen og effekten av ulike medikamenter, som ofte har betydelig, men vanskelige forutsigbare hemodynamiske effekter. Per- og postoperativ regulering av væske- og elektrolyttbalanse og kontroll med blødninger kan dessuten være vanskelig.

Når det gjelder valg av anestesi, er lokalanestesi og pleksusanestesi å foretrekke da disse metodene har minst hemodynamiske konsekvenser. Epidural-/spinalanestesi er nødvendigvis ikke bedre enn generell anestesi, da begge anestesimetoder påvirker hemodynamikken. Valget mellom disse anestesimetodene må tas av anestesilegen (evt. i samarbeid med kirurgen), da det er kun anestesilegen som kan vurdere følgende av fysiologiske forandringene under inngrepet.

Laparoskopiske og torakoskopiske inngrep er fullt mulig hos pasienter med medfødte hjertefeil. Man må imidlertid se nytteverdien av dette opp imot risikoen for senkning av *preload* gjennom forhøyede intraabdominale og intratorakale trykk samt risikoen for absorbsjon av karbondioksid som kan påvirke lungekarmotstanden og dessuten gi gassembolier. Insufflasjonstrykket må uansett holdes lavest mulig (< 10 mmHg).

Det er kun pasienter med pasienter med enkle og isolerte VSD, ASD og PDA som kan opereres uten økt risiko. Det er imidlertid en forutsetning at disse defektene er lukket tidlig, at det ikke foreligger restdefekter,og at det ikke foreligger forhøyet lungearterietrykk.

Man kan for øvrig dele pasientene inn i 3 risikogrupper:

- Pasienter med høy risiko
- Pasienter med moderat risiko
- Pasienter med liten risiko

Pasienter med moderat og høy risiko er mer eller mindre klart definert (se tabell 1 og 2). I gruppen med liten risiko finner man de resterende pasienter. Dette er en svært heterogen gruppe. Mange av disse pasientene har vært gjennom hjerteoperasjoner tidligere med tilhørende restdefekter og sekveler som kan føre til hjertesvikt og hjerterytmeforstyrrelser over tid. Pasientene må således vurderes individuelt.

Ikke-kardial kirurgi hos pasienter med medfødte hjertefeil bør skje på senter med spesialkompetanse i både medfødte hjertefeil og thoraxkirurgisk anestesi, og som har thoraxkirurgisk back-up og mulighet for postoperativ overvåkning i thoraxkirurgisk intensivhet. Man bør rådføre seg med spesialsenter, også ved tilsynelatende enkle inngrep. Som hovedregel bør ikke-kardial kirurgi på pasienter med komplekse medfødte hjertefeil skje på Oslo universitetssykehus, Rikshospitaler (OUS, RH).

NCS' arbeidsgruppe for voksne med medfødte hjertefeil har nylig laget algoritmer for akutt og elektiv kirurgi.

Algoritme for akutt kirurgi:

1. Behov for akutt ikke-kardial kirurgi bestemmes lokalt
2. "Kongenitt"-kardiolog ved regionsykehus (evt. GUCH-enheten på OUS, RH) rådspørres dersom situasjonen tillater det
3. Legen der pasienten er, har ansvar for å bestemme om kirurgi bør skje lokalt eller på OUS, RH
4. Hvis pasienten skal overflyttes for kirurgi på OUS, RH tar GUCH-enheten kontakt med Thorax-anestesiologisk enhet på Anestesiavdeligen.
5. GUCH-enheten tar kontakt med den avdeling på OUS som har relevant kirurgisk ekspertise
6. Thorax-anestesiologisk enhet organiserer operasjonen

Algoritme for elektiv kirurgi:

1. Behov elektiv ikke-kardial kirurgi bestemmes lokalt
2. Pasienter med moderat til høy risiko skal diskuteres med "kongenitt"-kardiolog ved regionsykehus, evt. GUCH-enheten på OUS, RH
3. I dialog avgjøres det om pasienten bør opereres på OUS, RH eller om pasienten kan opereres ved annet sykehus, og om supplerende preoperativ utredning er nødvendig
4. Kompliserte pasienter diskuteres i tverrfaglig team med "kongenitt"-kardiolog, thoraxanestesiolog, thoraxkirurg og radiolog
5. Hvis pasienten skal opereres på OUS RH, settes pasienten opp til operasjon direkte. Endelig avgjørelse fattes evt. etter at resultat av supplerende undersøkelser foreligger

For å sammenfatte det hele så foreligger det en rekke utfordringer og fallgruver ved ikke-kardial kirurgi hos voksne med medfødte hjertefeil, og man bør generelt ha lav terskel for å kontakte "kongenitt"-kardiologi ved regionsykehus eller OUS, RH for å be om råd. Som hovedregel bør ikke-kardial kirurgi på pasienter med komplekse hjertefeil skje på OUS, RH.

Tabell 1.

Pasienter med høy risiko
Pulmonal hypertensjon, inklusiv Eisenmenger syndrom
Cyanotiske hjertefeil
Alvorlig redusert systemisk ventrikkelfunksjon (EF < 35 %)
Alvorlig obstruktiv klaffesykdom eller alvorlig conduit-obstruksjon
Fontan-sirkulasjon
Maligne arytmier
Hjertesvikt i NYHA funksjonsklasse III-IV

Tabell 2.

Pasienter med moderat risiko
Klaffeproteser eller conduiter
Intrakardiale shunter
Moderat obstruktiv klaffesykdom eller moderat conduit-obstruksjon
Moderat redusert systemventrikkelfunksjon (EF 35-50 %)

INTERAKSJONSPROBLEMATIKK SOM ÅRSAK TIL VARIABEL EFFEKT AV KARDIOVASKULÆRE LEGEMIDLER

Espen Molden, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, og Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus

Det er mange ulike faktorer som kan bidra til at ulike pasienter responderer veldig forskjellig på en og samme dose av et legemiddel. Slike faktorer inkluderer kosthold, livsstil, (f.eks. røykevaner), alder, kjønn, organfunksjoner, farmakogenetiske forhold (medfødte mutasjoner) og legemiddelinteraksjoner. Hensikten med foredraget var å gi en oversikt over interaksjonsproblematikk som kilde til variabel effekt av kardiovaskulære legemidler, samt skissere noen praktiske råd for å forebygge ugunstig klinisk utfall som følge av interaksjoner.

Interaksjonsoversikt - kardiovaskulære legemidler

Interaksjoner knyttet til endret aktivitet av enzymer innen cytokrom P450 (CYP)-systemet er en viktig kilde til variabel effekt av kardiovaskulære legemidler. Eksempelvis vil kombinert bruk av simvastatin med makrolidantibiotika som erytromycin (Ery-Max®, Abboticin®) og klaritromycin (Klacid®) medføre 5-10 økt systemisk eksponering ('dose') av førstnevnte gjennom hemmet metabolisme av enzymet CYP3A4. Mange rapporter er publisert som beskriver utvikling av rabdomyolyse etter kombinert bruk av simvastatin med erytromycin eller klaritromycin. Som en følge av dette er samtidig bruk av simvastatin med potente CYP3A4-hemmere kontraindisert. Det samme gjelder for ticagrelor (Brilique®), en blodplatehemmer, og eplerenon (Inspra®), et diuretikum av typen aldosteronantagonist, som er andre eksempler på kardiovaskulære legemidler som gjennomgår høygradig CYP3A4-metabolisme.

Blant de de nye koagulasjonshemmerne metaboliseres rivaroksaban (Xarelto®) og apixaban (Eliquis®) delvis via CYP3A4. Serumkonsentrasjon av rivaroksaban og apixaban er vist å kunne øke til omtrent det dobbelte med potente CYP3A4-hemmere, altså vesentlig mindre enn for eksemplene nevnt over. I produktinformasjonen for rivaroksaban og apixaban er derfor ikke kombinert bruk med CYP3A4-hemmere kontraindisert, men for å unngå fare for blødningshendelser bør forsiktighet likevel utvises, og dosereduksjon vurderes, ved bruk av denne typen kombinasjoner.

Dabigatran (Pradaxa®) er også blant de nye koagulasjonshemmerne, men gjennomgår ikke metabolisme via CYP-systemet. For dabigatran kan imidlertid interaksjoner oppstå via endret aktivitet av barriereproteinet P-glykoprotein (Pgp), som blant annet er lokalisert i mage-tarmtrakten. Samtidig inntak av Pgp-hemmere, som f. eks. dronedaron (Multaq®), er vist å medføre en drøy dobling i serumkonsentrasjon av dabigatran. På grunn av dette er samtidig bruk av dabigatran med sterke Pgp-hemmere kontraindisert. Fra en farmakologisk synsvinkel virker imidlertid denne kontraindikasjonen noe 'overdramatisert', da det dreier seg om relativt begrensede økninger i serumkonsentrasjon av dabigatran. Forsiktighetsregler, som eksempelvis serumkonsentrasjons-monitorering av dabigatran, ville faglig sett virket som

en mer fornuftig håndtering av denne interaksjonsproblematikken.

Warfarin (Marevan®) har generelt mange flere interaksjonsmuligheter enn de nye koagulasjonshemmerne. En fordel med warfarin er imidlertid at man monitorerer INR, som et mål på behandlingseffekt, og dette muliggjør individtilpasset dosering. For de andre koagulasjonshemmerne har man foreløpig ikke tilsvarende effektbiomarkører tilgjengelig, men bruk av serumkonsentrasjonsmålinger bør vurderes på spesielle pasientgrupper (eldre, organsyke, polifarmasibrukere etc.) for å muliggjøre individtilpasset dosering og forebygge under- eller overbehandling på grunn av pasientforskjeller i farmakokinetikk.

En interaksjonsrisiko som gjelder alle koagulasjonshemmere, og som ikke lar seg fange opp med verken INR- eller serumkonsentrasjonsmålinger, er forsterket blødningsfare i kombinasjon med blodplatehemmere. Dette gjelder blant annet kjente legemidler som acetylsalisylsyre (ASA) og ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs). Mer ukjent er det at antidepressiva av typen serotonin-reopptakshemmere (SSRIs) har en betydelig blodplatehemmende effekt. Ved kombinert bruk av platehemmere som ASA, NSAID og/eller SSRI vil det være fornuftig å ligge i nedre grense av anbefalt behandlingsintensitet ved aktuelle indikasjoner for alle koagulasjonshemmere for å unngå alvorlige blødningsbivirkninger.

Metoprolol (Selo-Zok® m.fl.) er en beta1-selektiv antagonist med et indikasjonsområde som inkluderer hjertesvikt, angina pectoris, hypertensjon og arytmi. Bruken av metoprolol er svært omfattende, og drøyt 250 000 norske innbyggere hentet i 2012 ut resept på dette legemidlet. Det indikerer at rundt 5 % av den norske befolkning blir behandlet med metoprolol. Mange har også non-kardiovaskulær komorbiditet, og statistisk sett blir rundt 10 % av metoprololpasientene også medisinert med antidepressiva. Enkelte antidepressiva er potente hemmere av enzymet CYP2D6, som er hovedansvarlig for biologisk omsetning/eliminasjon av metoprolol. Kombinert bruk av potente CYP2D6-hemmende antidepressiva, dvs. paroksetin (Seroxat® m.fl.), fluoksetin (Fontex® m.fl.) og bupropion (Wellbutrin®), medfører en gjennomsnittlig 5 ganger økning i metoprololeksponeringen. Dette innebærer at pasienter som behandles med 200 mg metoprolol daglig i kombinasjon med en av de nevnte antidepressiva, får en metoprololeksponering tilsvarende 1000 mg daglig i monoterapi. Dette anses som en kraftig interaksjon, og det er publisert flere kasusrapporter med svært lav puls (ned mot 30 slag/min) hos pasienter som har blitt behandlet med slike kombinasjoner. Atrioventrikulær blokade har også blitt rapportert ved kombinert bruk, så dette er en type interaksjon som man aller helst bør unngå i klinisk praksis ved forskrivning av en ikke-interagerende beta1-selektiv antagonist (f. eks. bisoprolol (Emconcor®)) eller et ikke-interagerende antidepressivum (f. eks. Sertralin (Zoloft®) eller mirtazapin (Remeron®)).

Antidepressiva som er potente hemmere av CYP2D6, utgjør om lag 11 % av den totale bruken av denne preparatgruppen. Statistisk sett betyr det at 2500-3000 norske pasienter årlig eksponeres for en kraftig interaksjon mellom metoprolol og antidepressiva. Uten forebyggende tiltak eller forholdsregler er dette er en type kombinasjonsbehandling som utvilsomt kan få alvorlige konsekvenser for pasientene. Et interessant poeng i denne sammenheng er at nærmere 20 000 norske pasienter som behandles med metoprolol, er født med like dårlig metoprololmetabolisme som det samtidig behandling med en potent CYP2D6-hemmer medfører. Dette er pasienter som er født med ikke-fungerende (defekte) allelvarianter av *CYP2D6*-genet nedarvet homozygot fra mor og far (engelsk betegnet 'poor metabolizers'). Kliniske studier har vist at denne subgruppen av pasienter oppnår om lag 5 ganger høyere systemisk eksponering ('dose') av metoprolol enn majoriteten av pasientene. Med mindre doseringen reduseres til ca. ¼ av det normale blir resultatet en betydelig økt risiko for bivirkninger (bradykardi m.m.) blant førstnevnte gruppe, som utgjør om lag 7 % av kaukasisk/hvit befolkning (lavere frekvens i andre etniske grupper).

Farmakogentisk variasjon er også en viktig kilde til individuelle forskjeller i klinisk respons av andre kardiovaskulære legemidler, for eksempel warfarin (Marevan®), klopidogrel (Plavix®) og losartan (Cozaar®).

For warfarin er genetisk betinget variasjon i nedbrytning via enzymet CYP2C9 sterkt assosiert med risiko for høy INR og alvorlige blødningsbivirkninger. Klopidogrel og losartan er såkalte 'prodrugs', der metabolisme via et CYP-enzym er nødvendig for dannelse av farmakologisk aktiv substans *in vivo*. Pasienter som har nedarvet 'defekter' i gener som koder for de respektive enzymene, vil dermed bli 'underbehandlet' pga. mangelfull omdannelse til farmakologisk aktiv metabolitt. Dette er kanskje spesielt alvorlig for klopidogrel, der det ikke er vanlig praksis å måle blodplateaggregasjonen for å evaluere klinisk effekt mens behandlingen pågår.

Praktiske råd

Første bud for å unngå ugunstig klinisk utfall som følge av legemiddelinteraksjoner, er at interaksjonsmuligheten fanges opp ved forskrivning. Det er i praksis umulig for en lege å huske alle interaksjonsmuligheter i en travel hverdag, så et automatisk varslingssystem bør derfor være installert på alle legers PC-er (integrert i journalsystemet). Varslingssystemet bør være utformet slik at det også gir praktiske råd til hvordan interaksjonsproblemet kan håndteres i form av tips til alternative legemidler uten interaksjonsrisiko og/eller rasjonelle dosejusteringer for å unngå ugunstig utfall som følge av interaksjonen. En interaksjonsdatabase som gir praktiske tips til håndtering er under utarbeidelse av Statens Legemiddelverk, og denne databasen vil være gratis tilgjengelig for alle journalsystemleverandører.

Det er ikke uvanlig at pasienter konsulterer ulike leger for ulike sykdommer. Bruk av et automatisk varslingssystem gir dermed ingen 100 % garanti for at interaksjoner fanges opp i forskrivningsprosessen. Den legen som legger til et legemiddel, eller gjør andre endringer i legemiddelbehandlingen, har et særskilt ansvar for å sjekke

Tabell 1. *Oversikt over hemmere, indusere og kardiovaskulære legemidler som er substrater for respektive CYP-enzymer. Hemmere medfører økt konsentrasjon/effekt av substrater, mens indusere gjør det motsatte. Preparatnavn er angitt i parentes, men det gjøres oppmerksom på at flere av substansene markedsføres med flere navn.*

CYP-enzym	Hemmere	Induserere	Kardiovaskulære substrater
CYP3A4	Amiodaron (Cordarone) Diltiazem (Cardizem) Erytromycin (Ery-Max) Flukonazol (Diflucan) *Grapefruktjuice* Itrakonazol (Sporanox) Ketokonazol (Fungoral) Klaritromycin (Klacid) Nelfinavir (Viracept) Ritonavir (Norvir) Verapamil (Ispotin)	Bosentan (Tracleer) Fenytoin (Epinat) *Johannesurt (hyperikum)* Karbamazepin (Tegretol) Rifampicin (Rimactan)	Apixaban (Eliquis) Atorvastatin (Lipitor) Eplerenon (Inspra) Felodipin (Plendil) Larkanidin (Zanidip) Nifedipin (Adalat) Rivaroksaban (Xarelto) Sildenafil (Revatio) Simvastatin (Zocor) Ticagrelor (Brilique)
CYP2D6	Bupropion (Wellbutrin) Fluoksetin (Fontex) *Metadon* Paroksetin (Seroxat) Terbinafin (Lamisil)	[ingen kjente]	Metoprolol (SeloZok)
CYP2C19	Fluoksetin (Fontex) Fluvoksamin (Fevarin) Omeprazol (Losec) Vorikonazol (Vfend)	Fenytoin (Epinat) *Johannesurt (hyperikum)* Rifampicin (Rimactan)	Klopidogrel* (Plavix)
CYP2C9	Amiodaron (Cordarone) Flukonazol (Diflucan) Metronidazol (Flagyl) Trimetoprim/sulfa	Bosentan (Tracleer) *Johannesurt (hyperikum)* Rifampicin (Rimactan)	Fluvastatin (Lescol) Glimeperid (Amaryl) Glipizid (Mindiab) Irbesartan (Aprovel) Losartan* (Cozaar) Nateglinid (Starlix) Warfarin (Marevan)
CYP1A2	Ciprofloxacin (Ciproxin) Fluvoksamin (Fevarin)	Rifampicin (Rimactan) *Tobakksrøyking*	Propranolol (Inderal) Warfarin (Marevan)

**Prodrug (blir omsatt til farmakologisk aktiv form via det respektive enzymet)*

evt. interaksjonsproblematikk. Legemidler som man skal være spesielt observante på, er de som hemmer eller induserer CYP-metabolisme. Tabell 1 gir en oversikt over hemmere og indusere av CYP-enzymer samt aktuelle kardiovaskulære legemidler som vil bli påvirket av disse. Dersom man er i ferd med å forskrive et legemiddel som er hemmer eller induser av et CYP-enzym, bør man vise spesiell aktsomhet da sjansen er stor for det kan påføre pasienten alvorlige interaksjoner. CYP-hemmende legemidler som kardiologer må være observante på er amiodaron (Cordarone®), diltiazem (Cardizem® m.fl.) og verapamil (Isoptin®, m.fl.). Ved forskrivning av disse bør man gjøre en grundig sjekk av om pasienten behandles med andre legemidler som blir påvirket av CYP-hemmerne, og evt. initiere tiltak for å forebygge uheldige kliniske konsekvenser av potensielle interaksjoner.

To antiepileptika som kan skape problemer for mange kardiovaskulære legemidler, er karbamazepin (Tegretol®) og fenytoin (Epinat®). Dette er kraftige enzyminduserere som kan gi mangelfull klinisk effekt av eksempelvis simvastatin, atorvastatin, kalsiumblokkere, apixaban, rivaroksaban og warfarin, samt forsterket effekt av 'prodrugs' som klopidogrel og losartan. Til tross for markedsføring av mange nye antiepileptika uten enzyminduserende egenskaper, er karbamazepin og fenytoin fortsatt mye brukt. Ved oppstart av nevnte kardiovaskulære legemidler er derfor et generelt råd å spørre om pasienten benytter antiepileptika av typen karbamazepin eller fenytoin. Dersom de gjør det, kreves det nøye tilpasninger, og man bør heller vurdere alternative legemidler som ikke blir påvirket av enzyminduserere.

Når det gjelder farmakogenetisk variasjon som årsak til variabel effekt av kardiovaskulære legemidler, kan CYP-genotyping basert på en enkel blodprøvetest være et tiltak for å oppnå individtilpasset behandling. CYP-genotyping tilbys som rutineanalyser ved flere norske sykehus, deriblant Haukeland universitetssykehus, St. Olavs hospital og Diakonhjemmet Sykehus. Kostnaden for CYP-genotyping, som bare trengs å gjøre en gang i livet, er om lag kr 1000,- jfr. med takster definert av NAV*. Ikke alle pasienter er kandidater for CYP-genotyping, men hjerte/kar-pasienter – særlig ved sekundærprofylakse – bør være en prioritert gruppe der prøvesvaret kan få stor nytteverdi når det gjelder optimalt valg av legemiddel og dosering. Ved rekvirering av CYP-genotyping er det smart å legge ved pasientens legemiddliste, slik at man kan få konkrete råd om fornuftig legemiddelvalg og dosering til den enkelte pasient gjennom tolkningssvaret fra det aktuelle laboratorium.

**Mellom ulike sykehus innen et og samme regionale helseforetak kan det være regler som sier at takster skal være høyere enn NAVs satser når det rekvireres analyser på tvers av sykehusene.*

[Referanser/kilder finnes i foredraget som er tilgjengelig på www.hjerteforum.no, eller de kan fås ved henvendelse til forfatteren]

TRENDER I GUCH-POPULASJONEN

Gunnar Erikssen, GUCH-enheten, Kardiologisk avdeling,
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Epidemiologi

I underkant av 1 % av alle barn blir født med hjertefeil (1), dvs. ca. 500 per år. Av disse blir knapt 50 % operert. Etter at all kongenitt hjertekirurgi ble overført til Oslo universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet i 2004, har antallet pasienter svingt mellom 225 og 275 per år. Vi har ingen nøyaktig oversikt over hvor mange voksne med medfødt hjertefeil (GUCH) det er i Norge. I 2011 antok man at tallet passerte 1 million i USA (2), noe som stemmer bra med tall fra Quebec (3). Ekstrapolert til Norge var det da i 2011 ca. 16 000 GUCH-pasienter i Norge. Av disse var ca. 4 500 pasienter operert, og ca. 25 % hadde komplekse hjertefeil (4) (tabell).

Tabell 1. Diagnosehierarki

Komplekse hjertefeil

- Univentrikulære hjerter (UVH)
- Truncus arteriosus (TAC)
- Avbrutt eller hypoplastisk aortabue (I/HAA)
- Transposisjon av de store arterier (TGA)
- Atrioventrikulær septumdefekt (AVSD)
- Totalt anomal lungevenedrenasje (TAPVD)
- Pulmonalatresi (PA)
- Fallot's tetrade (TOF)

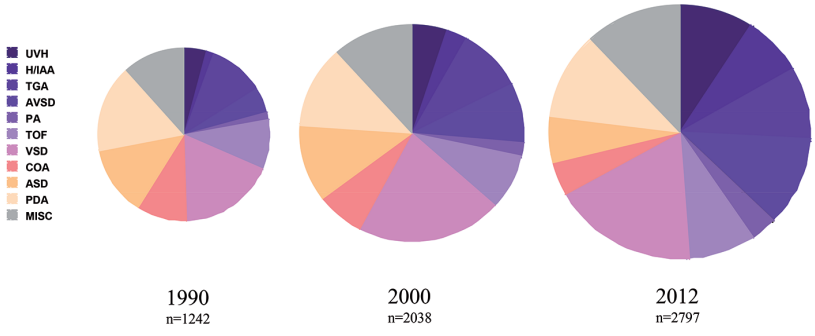
Enkle hjertefeil

- Ventrikkelseptumdefekt (VSD)
- Coarctatio aortae (COA)
- Aortastenose (AS)
- Pulmonalstenose (PS)
- Mitralklaffefeil (MV)
- Partielt anomal lungevenedrenasje (PAPVD)
- Atrieseptumdefekt (ASD)
- Patent ductus arteriosus (PDA)

Andre (MISC)

I en stor studie fra Nederland i 2010 (5) fant man at de følgende utgjorde 74 % av alle hjertefeil i GUCH-populasjonen: atrieseptumdefekt 17 %, ventrikkelseptumdefekt 14 %, Fallots tetrade 11 %, coarctatio aortae 10 %, valvulær aorta- og pulmonalstenose hhv. 10 % og 7 % og transposisjon av de store arterier 5 %.

Utviklingen i den pediatriske pasientpopulasjonen har i neste omgang preget sammensetningen i GUCH-populasjonen. I Quebec så man at det totale antall av både GUCH-pasienter og barn med medfødte hjertefeil steg jevnt fra 1985 til 2000 (3). Når man kun så på gruppen med alvor-



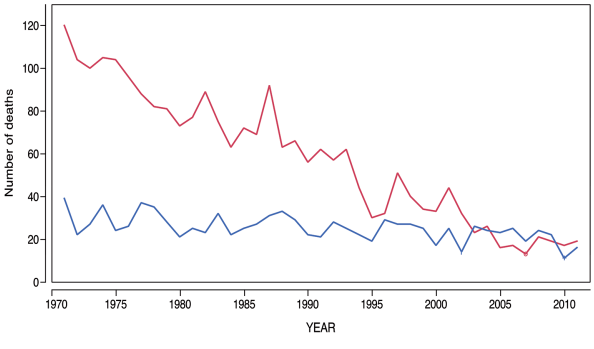
Figur 1: Antall levende barn < 16 år operert for medfødt hjertefeil på Rikshospitalet i 1990, 2000 og 2012

lige («severe») hjertefeil, så steg antallet GUCH-pasienter jevnt i perioden 1985-2000, mens antallet barn med komplekse hjertefeil flatet ut. Pasienter med komplekse feil er av særlig interesse fordi det er disse som forventes å ha størst oppfølgingsbehov i voksen alder. Tall fra OUS Rikshospitalet (der 80 % ble operert frem til 2003 og 100 % f.o.m. 2004) viser at både antallet og andelen barn operert for komplekse hjertefeil økte jevnt i perioden 1990-2012 fra ca. 35 % i 1990 til drøyt 50 % i 2012, samtidig med at det totale antallet ble mer enn fordoblet (figur 1). Seksten års gjennomsnittlig overlevelse blant barn operert for komplekse feil økte også fra drøyt 60 % i perioden 1971-1989 til nesten 90 % i perioden 1990-2012. I tilsynelatende motsetning til den avflatingen i antall barn med komplekse feil som man rapporterte fra Quebec, har vi altså i Norge i de senere år sett en økning i denne gruppen, parallelt med bedret overlevelse.

På bakgrunn av tilgjengelige epidemiologiske data på Rikshospitalet kan vi estimere at det i 2030 vil være ca. 7500 GUCH-pasienter som har vært gjennom ett eller flere hjertekirurgiske inngrep, og ca. 35 % av disse vil være komplekse. Gjennomsnittsalderen vil stige fra ca. 30 år i 2012 til ca. 35 år i 2030 (detaljerte utregninger ikke vist).

Dødelighet

Data over de siste 40 år fra Statistisk sentralbyrå viser at mens dødeligheten grunnet medfødt hjertesykdom hos pasienter i alderen 0-15 år har gått jevnt nedover fra ca. 140 pr. år i 1971 til 20 per år i 2011, så har det noe overraskende ikke vært noen signifikant endring for pasienter ≥ 15 år der dødeligheten har ligget jevnt på 20-25 per år (figur 2). Likevel er det en betydelig overdødelighet i GUCH-populasjonen i forhold til normalbefolkningen, og i aldersgruppen 20-30 år er dødeligheten ca. 7 ganger større. Ca. 80 % av dødsfallene har kardiovaskulære årsaker – med hjertesvikt og plutselig død som de viktigste (5).



Figur 2: Dødelighet relatert til medfødt hjertesykdom blant pasienter i alderen 0-15 år (rød linje) og i alderen > 15 år (blå linje) i Norge i perioden 1971 til 2011.

Sykelighet

Tall over sykehusinnleggelser fra utlandet viser at kardiovaskulære årsaker dominerer også her (6,7). De aller fleste skyldes problemer knyttet til taky- og bradyarytmier. Dernest følger reoperasjoner og hjertesvikt. De siste årene er ca. 70 GUCH-pasienter hjerteoperert hvert år i Norge, og de aller fleste av inngrepene er reoperasjoner. Blant ikke-kardiovaskulære årsaker til innleggelse dominerer problemer knyttet til svangerskap og fødsel.

Arytmirelaterte problemer

Den store forekomsten av arytmier hos GUCH-pasientene skyldes dels medfødte anomalier i ledningssystemet, dels postoperative og/eller degenerative forhold (8). Pasienter med atrioventrikulær septumdefekt er av naturlige grunner særlig utsatt for AV-blokk, mens pasienter med Ebsteins anomali eller kongenitt korrigert transposisjon av de store kar (ccTGA) ofte kan ha aksessoriske ledningsveier. Pasienter som er operert med atrial switch (Senning/Mustard) for TGA, og pasienter som er operert med klassisk Fontan eller Fontan-opererte med atrial tunnel, er utsatt for både intraatriale reentrytakykardier og sinusknutedysfunksjon. Alle pasienter som er operert i ventrikkelseptum, er utsatte for å få AV-blokk, og patcher i ventrikkelseptum disponerer for ventrikulære arytmier. Pasienter som er operert med ventrikulotomi for Fallots tetrade, eventuelt også med patch i høyre ventrikkels utløp, er utsatte for ventrikulære arytmier og plutselig død. Hjertesvikt av alle årsaker øker, som for alle andre pasienter med hjertesykdom,

sjansen for atrieflimmer. De senere års rivende utvikling innen invasiv diagnostikk og behandling av arytmier med avansert elektroanatomisk kartlegging og radiofrekvens- eller kryoablasjon har i vesentlig grad bedret forståelsen for arytmimekanismer og dermed også mulighetene for arytmibehandling hos GUCH-pasientene.

Behov for hjertekirurgi

Som nevnt blir knapt 50 % av alle pasienter med medfødt hjertefeil operert i barneårene. I en studie fra Mayo-klinikken i USA fant man at ca. 60 % av GUCH-pasienter som ble hjerteoperert, hadde vært operert som barn (9). Bortsett fra operasjoner på svært enkle hjertefeil som ASD og PDA er ingen slik kirurgi «kurativ»; det er nesten alltid snakk om palliative inngrep der man etter kortere eller lengre tid vil måtte forvente behov for reoperasjon. Mye av oppfølgingen av GUCH-pasienter dreier seg faktisk om å bestemme seg for når det er behov for neste inngrep. Typiske eksempler er pulmonalinsuffisiens og/eller –stenose etter Fallotkirurgi, re-stenose eller aortaaneurisme etter operasjon for coarctatio aortae eller trikuspidalinsuffisiens og/eller bafflestenose etter Senning/Mustardkirurgi på pasienter med TGA. Heldigvis har muligheter for kateterbaserte intervensjoner med ballonger, stenter eller kunstige klaffer i de senere år i noen grad redusert behovet for nye kirurgiske inngrep.

Hjertesvikt

Innleggelser for hjertesvikt utgjør ikke tallmessig noen stor del av sykehusinnleggelsene i GUCH-populasjonen, men slike innleggelser tar mye tid og oppmerksomhet. Det dreier seg oftest om relativt unge pasienter, typisk i 30-årene. Årsakene til svikt er ofte mer sammensatte enn hos pasienter som er født med strukturelt normale hjerter. Mulige årsaker til hjertesvikt hos GUCH-pasientene er at de har høyremorfologisk systemventrikkel (TGA), stenose og/eller insuffisiens i klaff som evt. tidligere er operert, brady- eller takyarytmier, sekvele etter tidligere kirurgi (fibrose), volumoverbelastning (ASD, PDA) eller singel ventrikkel med shunt (anleggelse av shunter som «destinasjonsterapi» var mer vanlig tidligere enn i dag), langvarig cyanose, samt feilkonstruksjon som del av hjertefeilens karakteristikk (typisk Fontan-korrigerte pasienter med singel ventrikkel). Det er sjelden snakk om kardiomyopatier i klassisk forstand. Behandling kan ofte være vanskelig. Man vil selvsagt alltid om mulig forsøke å behandle selve årsaken til svikten. Ny kirurgi kan bli aktuell. Pacemakerbehandling er aktuell hos enkelte pasienter, men resynkroniseringsterapi er foreløpig på forsøksstadiet. Oftest velger man å supplere all annen sviktbehandling med tradisjonell sviktmedikasjon, men det finnes i litteraturen liten direkte støtte for at slik behandling hjelper. På den annen side vil man måtte vente lenge før man kan slå fast medikamentelle behandlingseffekter gjennom randomiserte, placebokontrollerte studier i denne pasientgruppen. Med et økende antall GUCH-pasienter vil også behovet for hjertetransplantasjoner i denne gruppen øke. Det vil bli en stor utfordring. Kirurgisk kan det være store problemer knyttet til å finne egnede organer og å få til transplantasjonene rent teknisk, da bl.a. karanatomien ofte er avvikende i utgangspunktet. Kriteriene for å bli akseptert for hjertetransplantasjon er basert på erfaringer hos pasienter med strukturelt normale hjerter, og det er ikke uten videre gitt at disse kriteriene alltid kan eller bør gjelde GUCH-pasienter (10).

Utfordringer i fremtiden

Som nevnt i innledningen kommer antallet GUCH-pasienter med sikkerhet til å øke jevnt i årene fremover, og gjennomsnittsalderen vil øke. Dette vil i neste omgang øke presset på helsevesenet. Hvor stort dette presset blir, er ikke helt enkelt å forutsi, bl.a. fordi den kirurgiske korreksjonen av mange komplekse hjertefeil er annerledes i dag enn for bare ganske få år siden. Prognosen hos barn med medfødt hjertefeil har bedret seg i betydelig grad, og dette fører i neste omgang til en økning i antallet pasienter som overlever frem til voksen alder. Men det er uvisst om denne utviklingen så vil føre til en økning eller en reduksjon i senkomplikasjoner relativt sett. Uansett vil det uten tvil bli et økende behov for GUCH-kardiologer i Norge.

Referanser

1. Hoffman KIE, Kaplan S. The Incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002;39:1890-900.
2. Zomer AC, Verheught CL, Vaartjes I, et al. Surgery in adults with congenital heart disease. Circulation 2011;124:2195-2201.
3. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al. Congenital heart disease in the general population. Changing prevalence and age distribution. Circulation 2007;115:163-72.
4. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Late results of pediatric surgery in Finland. A population-based study with 96% follow-up. Circulation 2001;104:570-5.
5. Verheugt CL, Uitervaal CSPM, van der Velde ET, et al. Mortality in adult congenital heart disease. Eur Heart J 2010;31:1220-9.
6. Verheugt CL, Uitervaal CSPM, van der Velde ET, et al. The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease. Heart 2010;96:872-8.
7. Billett J, Majeed A, Gatzoulis M, Cowie M. Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994-2004. Heart 2008;94:342-8.
8. Walsh EP, Ceccin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. Circulation 2007;115:534-45.
9. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol 2005;46:1-8
10. Backer CL, Russell HM, Pahl E, et al. Heart transplantation for the failing fontan. Ann Thorac Surg 2013;96:1413-9

ARYTMOGEN KARDIOMYOPATI: BILDEDANNELSE OG DIAGNOSTIKK

Brage Høyem Amundsen, Medisinsk klinikk, St. Olavs Hospital og Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU

Arytmogen kardiomyopati er en arvelig sykdom karakterisert ved feil i gener som koder for desmosomer eller relaterte strukturer, og som dermed fører til dysfunksjon i *gap junctions* som binder kardiomyocytter sammen mekanisk og elektrisk. Dette fører til celledød og fibrose, som igjen danner substrat for alvorlige arytmier og kan gi hjertesvikt i uttalte tilfeller. Tradisjonelt sett har tilstanden gått under navnet arytmogen høyre ventrikkel-kardiomyopati (ARVC), men ledende fagmiljøer mener at det også finnes venstresidige eller biventrikulære former, og at man derfor bør kalle tilstanden arytmogen kardiomyopati. I litteraturen er hovedsakelig varianten med høyreaffeksjon beskrevet, derfor omtales denne formen i det videre.

Diagnosen ARVC baserer seg på kriterier som ble oppdatert i 2010, hvor funksjonsvurdering av høyre ventrikkel med ekkokardiografi eller MR inngår som et av seks kriterier, som summeres opp til en vurdering av hvor sannsynlig diagnosen er. Ekkokardiografisk må man ha tegn til både regional og global dysfunksjon av høyre ventrikkel. Segmental a-/dyskinesi eller dyssynkron kontraksjon er regionale tegn, mens RVOT-størrelse i parasternal kort- eller langakse samt fraksjonert arealendring (FAC) i 4-kammer-snitt brukes som mål på global dilatasjon eller -dysfunksjon. Tilstedeværelse av regionale og globale funn er et krav også ved MR, de regionale kriteriene er sammenfallende med ekkokriteriene, mens man for global funksjon har satt grenser for endediastolisk indeksert volum og EF (Marcus et al Eur Heart J 2010).

Ved ARVC påvist med andre kriterier enn avbildning har man vist at regional

høyre ventrikkel (HV)-dysfunksjon, endediastolisk HV-volum og HV-EF predikerer alvorlige arytmier og død. Avbildning (MR) har også en prognostisk verdi hos pasienter som har svært hyppige VES, men ellers få tegn til ARVC, inkludert normal EKG, arbeids-EKG og ekkokardiografi, hvor man har vist at regional dysfunksjon predikerer alvorlige arytmier over en lengre oppfølgingsperiode.

Ekkokardiografi av høyre ventrikkel kan være vanskelig. Høyre ventrikkels form varierer, og i tillegg til standard snitt for måling av RVOT og FAC slik retningslinjene anbefaler, bør man bruke de vinduene som er tilgjengelige for å se etter regionale avvik, både lateralt for apeks for å unngå skygge fra perikard, mot venstre parasternalrand for å få godt innsyn til høyre ventrikkels frie vegg eller subcostalt vindu som gir god fremstilling av nedre del av fri vegg. Apikalt HV-2-kammerbilde, evt. medialt vinklet parasternalt langaksesnitt, kan gi god vurdering av nedre vegg. På grunn av at høyre ventrikkels laterale annulus forflytter seg mye i systole kan kortaksebilder bli vanskelige å tolke på grunn av bevegelse gjennom plan. Ut fra egen erfaring er TAPSE sjelden uttalt patologisk selv ved sikker ARVC ut fra andre avbildningskriterier, og man bør ikke slå seg til ro med dårlig innsyn og en normal TAPSE hos pasienter der mistanken om ARVC er betydelig. Intravenøs ekkokontrast kan gi verdifull informasjon ved dårlig bildekvalitet.

Med MR er standard snitt 4-kammer, 2-kammer, 3-kammer og stabel med kortaksesnitt gjennom ventriklene. Transversale snitt (HV fri vegg) og HV-2-kammer (nedrevegg, evt. RVOT) kan legges til dersom man får mistanke om patologi ut fra standardsnittene. Problemet med bevegelse gjennom plan er naturligvis til stede ved MR også, og man skal være veldig forsiktig med å beskrive regional dysfunksjon ut fra kortaksesnitt alene. Det er verdt å presisere at regional hypokinesi ikke er et av kriteriene i retningslinjene. HV-endediastolisk volum (EDV) og EF beregnes i kortaksesnittene, men man må bruke 4-kammer-snittet for å beregne langakseforkortningen i laterale og septale trikuspidalannulus, og trekke fra passende antall/andel av kortaksesnittene i de endesystoliske volumene. Man bør være svært forsiktig med å bruke halvautomatiske analyseprogrammer som ikke er tilstrekkelig validert og dermed kan ha andre normalverdier. Potensialet for feil i EDV og EF er stort fordi arealet av høyre ventrikkel er størst i kortaksesnittene nærmest klaffeplanet.

Det ble tidligere skrevet mye om påvisning av intramyokardialt fett som tegn på ARVC. Dette har man nå gått bort fra fordi fettpåvisning har dårlig interobserver reproduserbarhet og fordi man også finner fett hos pasienter og personer uten ARVC. I tillegg er det vist at fettinfiltrasjon sjelden er til stede uten samtidig regional dysfunksjon.

Ved å gi gadolinium-kontrast og gjøre opptak etter 10-20 min kan man påvise fibrose/arr i moykard, og dette kan bidra til å styrke mistanken om ARVC. Vurderingen er ofte vanskelig fordi høyre ventrikkels frie vegg er tynn, og man kan få forstyrrelser fra epikardialt fett. Enkelte hevder at man bør bruke andre inversjonstider for optimal «nulling» av normalt høyre ventrikkels myokard. Opptaksvinduet må plasseres i diastasen for å unngå bevegelsesartefakter.

Grenseoppgangen mot normale funn er vanskelig, og man skal generelt være forsiktig med å beskrive mindre regionale funn av hypo-/akinesi. Dette gjelder særlig i området ved festet til moderatorbåndet apikalt i frie vegg, hvor man ofte kan se mindre områder som buker ut i systole. Dette skyldes oftest lokale mekaniske effekter av moderatorbåndet og ses relativt hyppig hos friske personer. Både MR- og ekkostudier har vist at det er de basale segmentene i fri vegg, ned mot laterale annulus, som er hyppigst affisert, sammen med RVOT.

Godt trente personer har relativt ofte store høyre ventrikler, og dette kan gjøre tolkning av resultater vanskelig, særlig etter som nyere studier ser ut til å tyde på at hard fysisk trening kan bidra til å fremskynde ARVC-utvikling hos disponerte personer.

Nyere ekkometoder som *strain* målt med mønstergjenkjenning (*speckle tracking*) ser ut til å ha potensiale for diagnostikk

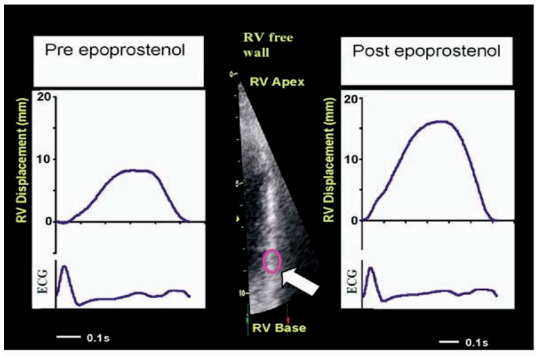
og prognostikk ved ARVC. 3D kan teoretisk sett bidra til bedre globale mål med ekkokardiografi og bedre oversikt, men det kan være vanskelig å finne vinduer som gir tilstrekkelig innsyn, og med bred sektor blir oppløsningen deretter. Betydningen av forsinket kontrastopptak på MR vil bli bedre kartlagt i årene som kommer, ikke minst i diagnostikk av den venstresidige og biventrikulære formen.

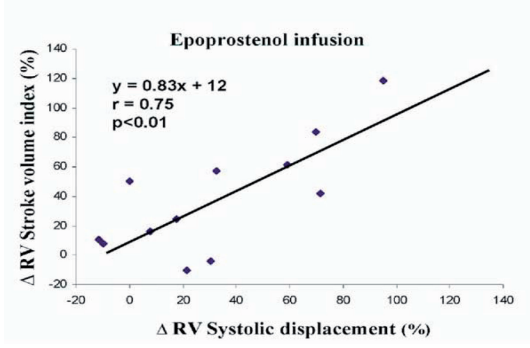
PROGNOSTISK BETYDNING AV HØYRE VENTRIKKEL-SVIKT

Stig Urheim, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Høyre hjertekammer er ofte kalt «den glemte ventrikkel». Betydningen av svikt av venstre ventrikkelfunksjon er langt grundigere studert og dokumentert. Dels skyldes dette høyre hjertekammers beliggenhet og geometri som vanskeliggjør den ekkokardiografiske vurdering. I motsetning til venstre ventrikkel er høyre hjertekammer «designet» for lavere trykk, med en tynnvegget fri vegg og et felles septum som interagerer med venstre ventrikkel. Høyre ventrikkelsvikt kan være en følge av volum og/eller trykkbelastning i tillegg til iskemisk myokardskade og ulike kardiomyopatier. Akutt høyresvikt kan sees som ledsagende komplikasjon til nedreveggsinfarkt og er forbundet med dårligere prognose [1]. Behandlingsmessig har det også konsekvenser med behov for store mengder volum og eventuelt behov for temporær pacemaker ved AV-blokk. Høyresvikt kan videre sees ved akutt lungeembolisme, og også her er prognosen avhengig av ventrikkelfunksjonen [2]. Dersom det blir gitt trombolyse anvender vi repeterte vevsdoppler-registreringer av fri vegg for å vurdere effekten av behandling. Kronisk lungeembolisme kan disponere for høyre ventrikkelhypertrofi og eventuelt svikt med dilatasjon. Trykkbelastning av høyre ventrikkel sees også ved kongenitte hjertefeil og ved pre- eller postkapillær pulmonal hypertensjon (PHT). Pulmonaltrykkene i seg selv er en dårlig markør for prognosen og vil gjerne vise et bifasisk mønster med fall i trykkene når ventrikkelen begynner å svikte. TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) er et hyppig brukt mål for funksjonen med grenseverdier rundt 15-16 mm. Det er likevel viktig å ha i mente at dette målet i betydelig grad er påvirkelig av *afterload* (figur 1)[3]. Man har derfor kombinert TAPSE med estimert systolisk AP-trykk og funnet en god korrelasjon til NYHA-funksjonsklasse [4]. Fraksjonert arealendring (FAC) er også anvendt som mål på høyre ventrikkels funksjon, og verdier lavere enn 35 % predikerer økt dødelighet hos pasienter i forbindelse med hjertekirurgi [5]. Funn av perikardvæske er også en uavhengig prediktor ved PHT [6]. Nylig ble det publisert en studie hvor midlet systolisk *strain* av høyre ventrikkels fri vegg med verdier under 15 % diskriminerte pasienter med dårligst prognose [7]. En annen interessant studie viser betydelig økt sykelighet og redusert overlevelse ved funn av høyre ventrikkelsvikt (RV-EF ≤ 45 %) ved ikke-iskemisk dilatert kardiomyopati [8].

Høyre ventrikkelsvikt med volumbelastning kan sees ved store trikuspidalinsuffisienser, atrieseptumdefekter og andre kongenitte tilstander. De beste estimatene for prognose ved flertallet ved disse tilstandene er de absolutte volummålene. Per i dag er MR av høyre





Figur 1. Forflytning (displacement) (mm) av høyre ventrikkels frie vegg før og etter infusjon av Flolan (epoprostenol). Endring i forflytning (TAPSE) viser god korrelasjon til endring i slagvolumet. Urheim et al. Am J Cardiol 2005; 96:1173-1178.

ventrikkel det beste volummål. En forholdsvis vanlig tilstand etter den primære behandlingen av høyre ventrikkel utløpshinder ved Fallots tetrade er en stor pulmonalklaffeinsuffisiens med økende dilatasjon av ventrikkelen. Innsetting av pulmonalklaff bør skje før endediastolisk volum blir større enn 163ml/m^2 eller endesystolisk volum større enn 80ml/m^2 [9].

Generelt er prognosen ved høyre ventrikkelsvikt i stor grad er avhenging av den underliggende sykdommen. Med tredimensjonal ultralyd er det håp om at man kan utvikle algoritmer som gir bedre estimat for høyre ventrikkels volum og EF. I tillegg til at de ulike metodene har prognostisk informasjon, er det også håp om at disse kan brukes for å monitorere effekten ved nye behandlingsalternativer.

Referanser:

1. Mehta, S.R., et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2001;37:37-43.
2. Goldhaber, S.Z., L. Visani, and M. De Rosa. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999;353:1386-9.
3. Urheim, S., et al. Relation of tissue displacement and strain to invasively determined right ventricular stroke volume. Am J Cardiol 2005;96:1173-8.
4. Guazzi, M., et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013;305:H1373-81.
5. Reichert, C.L., et al. Prognostic value of biventricular function in hypotensive patients after cardiac surgery as assessed by transesophageal echocardiography. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992;6:429-32.
6. Galie, N., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493-537.
7. Fine, N.M., et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 6:711-21.
8. Gulati, A., et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation 128:1623-33.
9. Lee, C., et al. Outcomes of pulmonary valve replacement in 170 patients with chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction: implications for optimal timing of pulmonary valve replacement. J Am Coll Cardiol 2012;6:1005-14.

KOMBINERT HJERTE- OG NYRESVIKT - DIAGNOSTISKE OG BEHANDLINGSMESSIGE UTFORDRINGER

Bård Waldum, Nyremedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål og Institutt for klinisk medisin og Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Kardiorenalt syndrom er en betegnelse for den tosidige interaksjonen mellom sykdom i nyrer og det kardiovaskulære systemet. Sykdom i det ene organsystemet vil påvirke funksjon og initiere sykdom i det andre.

Pasienter med kronisk nyresykdom har en mangedoblet risiko for kardiovaskulær sykdom. Mens koronar hjertesykdom er den dominerende kardiovaskulære dødsårsak i den generelle befolkning, er 50 % av kardiovaskulær dødelighet hos dialysepopulasjonen forårsaket av kardiale arytmier. Utover de tradisjonelle risikofaktorene vil GFR-relaterte risikofaktorer føre til kalsifisering av blodårer, økt karstivhet og venstre ventrikkelhypertrofi med myokardial fibrose som disponerer for hjertesvikt og arytmier. Hver tredje dialysepasient har hjertesvikt.

Nær halvparten av norske polikliniske hjertesviktpasienter har redusert nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min), og nyrefunksjonen er en uavhengig sterk prediktor for død. Alle de store randomiserte studiene som moderne hjertesviktbehandling baserer seg på, har likevel systematisk ekskludert pasienter med redusert nyrefunksjon. Det hevdes at underbehandling på grunn av mangel på evidens og frykt for forverring av nyresykdommen bidrar til den dårlige prognosen. Subanalyser av de store hjertesviktstudiene indikerer at hjertesviktpasienter med redusert GFR har minst like stor gevinst av ACE-hemmere (eller angiotensinreseptor-blokkere (ARB)), beta-blokkere og også spironolakton som pasienter med normal nyrefunksjon. ACE-hemmere (eller ARB) har i tillegg en renoprotektiv effekt ved å bedre renal blodgjennomblødning og senke glomerulært filtrasjonstrykk som vil hindre progressivt GFR-tap over tid.

Risiko for uheldige virkninger av behandling er derimot større hos kardiorenale pasienter. Nyresykdom påvirker både medikamentell farmakokinetikk og -dynamikk, som kan være vanskelig å forutse. Endring av medikasjon, prosedyrer, interkurrent sykdom og ytre faktorer kan føre til dekompensert hjerte- eller nyrefunksjon. Medikamentdoser må være dynamiske, og nyrefunksjonen må monitoreres hyppig. Pasientene må få nøye opplæring i medikamentenes virkemåte så de kan ta forholdsregler ved interkurrent sykdom eller sydenreiser.

Nyresykdom gir diagnostiske utfordringer for kardiologer. Moderne biomarkører som troponin-T og BNP er ofte forøket hos pasienter med nyresykdom. Selv om nyrene ansees som viktig i nedbrytingen av peptidene, gir både troponin-T og BNP viktig prognostisk og diagnostisk informasjon også hos pasienter med nyresykdom. Økte verdier kan representere mer avansert kardiovaskulær sykdom og skal ikke tolkes alene som et resultat av akkumulasjon. Vi mangler også gode markører for begynnende nyreskade hos hjertepasienter. eGFR egner seg ikke til daglig monitorering av nyrefunksjon. Kreatinin er en sen markør som stiger først dager etter at nyreskaden inntreffer. Når kreatinin stiger over referansegrensen er i tillegg halvparten av nyrefunksjonen allerede tapt. Vi trenger mer sensitive markører for nyreskade. Albuminuri, selv under grenser for mikroalbuminuri, er en sensitiv, men lite spesifikk markør for redusert nyregjennomblødning. Nye markører som NGAL og KIM1 kan i fremtiden hjelpe klinikeren til tidlig å identifisere tubulær skade og dermed justere

medisinering så renal blodgjennomstrømming opprettholdes. For utfyllende lesing henvises til (1).

Referanse

1. Waldum B, Os I. The cardiorenal syndrome: what the cardiologist needs to know. Cardiology. 2013;126:175-86.

HØYRE VENTRIKKEL: OPTIMAL VURDERING AV ANATOMI OG FUNKSJON

Espen Holte, Klinikk for Hjertemedisin, St. Olavs Hospital

Høyre ventrikkels komplekse geometri og fysiologi gjør den ekkokardiografiske vurderingen utfordrende. Anatomisk innfeste av trikuspidalklaffen, moderatorbånd og septal papillemuskel er de tre viktigste morfologiske kjennetegn på høyre ventrikkel.

Høyre ventrikkel er triangulær i sagitalplanet og halvmåneformet i coronarplanet. Høyre ventrikkel har en tynn vegg, med en veggtykkelse på 3-5 mm uten trabekelverk, og er designet for lave trykk. Den har en evne til å motta og transportere store volum. Høyre ventrikkel er tredelt; en innløpsdel, en apikal del med trabekulering og en utløpstraktus. Kontraksjonen er kompleks, hvor det hovedsakelig er fire kontraksjonsretninger: 1)langakseforkortning, 2) kortakseforkortning, 3) kontraksjon av septum og 4) rotasjon langs langaksen. Diastolen begynner med innstrømming gjennom trikuspidalklaffen. Dette starter før åpningen av mitralklaffen. Fylningen av høyre ventrikkel skjer uten at septum er påvirket av økt trykk i venstre ventrikkel. Til slutt pumpes blodet ut i arteria pulmonalis via utløpstraktus. Dette skaper en mer peristaltisk kontraksjon.

I vurderingen av høyre ventrikkel skal vi ta stilling til form, størrelse, veggtykkelse og kontraktilitet. Høyre ventrikkel kan vurderes ved hjelp av mange snitt: langaksesnitt med inflow-bilde, kortaksesnitt som får med høyre ventrikkels utløstraktus og papillemuskelnivå, samt apikalt 4-kammerbilde og subcostalt snitt er de viktigste[1]. Vurdering av septum er viktig i forhold å skille mellom volum-, trykk- og akuttbelastning av høyre ventrikkel. En volumbelastet høyre ventrikkel vil være dilatert og ha normal veggtykkelse, med septumavfaltning hovedsakelig i diastolen, for eksempel ved en stor trikuspidalinsuffisiens. En trykkbelastet høyre ventrikkel er hypertrof, ofte ikke dilatert, med septumavflatning både i diastole og systole, som ved pulmonal arteriell hypertensjon. I begge tilfelle vil kontraktiliteten være god så lenge ikke høyre ventrikkel har begynt å svikte. En akutt høyrebelastning, som ved lungeemboli, vil føre til en dilaterte høyre ventrikkel med dårlig kontraktilitet. Størrelsen på høyre ventrikkel vurderes i apikalt 4-kammersnitt med fokus på høyre ventrikkel. Høyre ventrikkel skal være ca. 2/3 av venstre ventrikkel. Dimensjonene måles basalt, midtventrikulært og longitudinelt[1]. Ved venstre ventrikkelhypertrofi, og med spørsmål om belastning på høyre ventrikkel, er det viktig å vurdere veggtykkelsen til høyre ventrikkel. Normalt er høyre ventrikkels frie vegg 3-5 mm. Det er vanskelig å vurdere hypertrofi i området 5-7 mm, grunnet trabekulering. Ved mål på over 7 mm foreligger det hypertrofi. Veggtykkelse vurderes best subcostalt og parasternalt.

Sentrale ekkokardiografiske mål for å vurdere den systoliske funksjonen til høyre ventrikkel er TAPSE (*trikuspid annular peak systolic excursion*), S'(pwTDI) (pulset vevsdoppler på laterale trikuspidalring) og FAC (*fractionel area change*). TAPSE måler forflytning av basis på lateralveggen

til høyre ventrikkel og er det mest brukte funksjonsparameter på høyre ventrikkel. Det er en god korrelasjon mot global systolisk funksjon av høyre ventrikkel. TAPSE må sees i sammenheng med tricuspidalinnsuffisiens (TI) og øker ved en stor TI. Det er også viktig å se at apeks er i ro, for hvis apeks beveger seg, kan det påvirke TAPSE. Pulset vevsdoppler måles på laterale trikuspidalring i apikal 4-kammerprojeksjon. Man måler høyeste systoliske hastighet, uten for mye *gain*. Normalverdi er angitt til S' (pwTDI) > 10 cm/s[1].

FAC er et mål for arealendringen på høyre ventrikkel, som måles i apikalt 4-kammer. Det er viktig å ha med apeks og lateralveggen, ved *traceing* skal trabelverket ikke være med. Det er vist god korrelasjon mot EF målt med MR. Normalverdi er > 35 %[1].

Longitudinell *strain* er sannsynligvis mest lovende innen *strain* på /speckel-tracing høyre ventrikkel/*speckel-tracing* av høyre ventrikkel. Det er relativ vinkeluavhengig, og er et mål på regional og global funksjon. Vi mangler normaldata, og postprosessering er avhengig av bildekvalitet. Det finnes ennå ikke noen egen algoritme for *strain* i høyre ventrikkel. Man må bruke det som er laget for venstre ventrikkel. Det er fortsatt behov for flere studier før det kan brukes i den kliniske hverdagen. 3D transtorakal ekkokardiografi av høyre ventrikkel er under utvikling. Det er fortsatt utfordringer i forhold til bildeopptak, i form av det å få med hele ventrikkelen i sektoren og samtidig få god kvalitet på opptaket. I fremtiden vil nok 3D kunne hjelpe oss å overvinne noe av kompleksiteten i høyre ventrikkel sin form og funksjon, og i større grad hjelpe oss i vurdering av høyre ventrikkel sin funksjon og størrelse.

Ved volumanalyse av høyre ventrikkel er det fortsatt MR som er mest nøyaktig. CT av høyre ventrikkel overestimerer volum, sanntids-3D transthorakal ekkokardiografi av høyre ventrikkel underestimerer volum og har større usikkerhet i målene. MR har fortsatt en viktig plass i vurdering av høyre ventrikkel i forhold til volum, fibrose, og morfologiske forandringer.

I vurderingen av den diastoliske funksjonen til høyre ventrikkel inngår målene vi kjenner fra venstre ventrikkel; E/A-ratio, Dec T (decelerasjonstid) og E/e'-ratio. I tillegg inngår det vurdering av høyre atrie-størrelse, leverveneflow (normalt V_S (systolisk leverveneflow) dominerende i forhold til V_D (diastolisk leverveneflow)), og inferior vena cava (IVC). Blodstrøm gjennom trikuspidalklaffen har større respirasjonsvariasjon enn gjennom mitralklaffen, og målingene skal gjøres under rolig respirasjon og i endeekspiret, evt under apnoe. Den er vanskelig å bruke ved signifikant trikuspidalinsuffisiens. Andre mål: relaksasjonsforstyrrelse: E/A < 0,8, pseudonormalisering: E/A 0,8-2,1, E/e' > 6, $V_S < V_D$, restriktiv: E/A > 2,1 og Dec T < 120 ms. IVC er viktigste parameter for å vurdere fylningstrykket på høyre ventrikkel. Ved økte fylningstrykk er IVC dilatert (> 2,1 cm) og har en redusert respiratorisk kaliberveksling (< 50 %). IVC vurderes subcostalt tradisjonelt sett i langaksesnitt, kortaske snitt kan også brukes.

Oppsummering

Kompleks geometri og anatomi gjør det utfordrende å avbilde høyre ventrikkel. En skal ikke stole på ett snitt/parameter. I vurderingen av høyre ventrikkel skal en ta stilling til form, størrelse, veggtykkelse og funksjon. Kontrast kan være et hjelpemiddel for å fremstille morfologien bedre. De mest sentrale ekkokardiografiske mål på høyre ventrikkels systoliske funksjon er TAPSE, S'(pwTDI) og FAC. Fylningstrykket vurderes ved hjelp av IVC. Fremtidige mål er RT 3DE for volummålinger. Longitudinell *strain* er den mest lovende nye parameteren for å vurdere den systoliske funksjonen på høyre ventrikkel.

Referanse

1) Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:685-713

GRADERING AV AORTASTENOSE – NYE MÅL NØDVENDIG?

Eva Gerdts, Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen

Inkonsistent gradering av aortastenose er hyppig i klinisk praksis

For gradering av aortastenose (AS) anbefaler European Society of Cardiology i sine retningslinjer ekkokardiografisk måling av blodstrømshastighet gjennom klaffen og beregning av middelgradient og effektivt klaffeåpningsareal (AVA), eventuelt indeksert for kroppsoverflate (AVAI) (tabell 1).[1-2] I klinisk praksis finner vi imidlertid ofte at disse målingene ikke gir et konsistent svar på om pasienten har alvorlig eller moderat AS, og dette kan skape usikkerhet rundt oppfølging av pasienten. Typisk vil en pasient med inkonsistent gradert alvorlig AS ha AVA < 0,6 cm^2, forenlig med alvorlig AS, men middelgradient < 40 mmHg eller maksimal blodstrømshastighet gjennom klaffen < 4 m/s, forenlig med moderat AS.

Minners og medarbeidere fant i en studie av 3500 AS-pasienter at slik inkonsistent gradering forekommer hos 25-30 % av pasienter med AS, og at dette skyldes at AVA klassifiserer en større andel av pasientene som alvorlig AS enn middelgradient og blodstrømshastighet gjennom klaffen, altså en inkonsistens i retningslinjene.[3] Problemet aksentueres for eksempel ytterligere ved indeksering for kroppsoverflate, AVAI, særlig hos pasienter med fedme. Tabell 2 gir en oversikt over vanlige årsaker til inkonsistent gradering av AS med ekkokardiografi.[4]

Jander og medarbeidere viste i en prospektiv studie av 1500 pasienter med mild-moderat AS at pasienter med inkonsistent gradert alvorlig AS (middelgradient < 40 mmHg, men AVA < 0,6 cm^2) hadde forekomst av kardiovaskulære hendelser på linje med moderat AS, og altså betydelig bedre prognose enn pasienter med konsistent gradert alvorlig AS.[5]

Energy loss index mer nøyaktig enn AVAI

Distalt for en AS omdannes en del av den kinetiske energien i blodstrømmen til trykkenergi. Dette kalles trykkgjenvinning.[6] Trykkgjenvinningen fører til en reduksjon av trykkgradienten over klaffen, og det er denne nettogradienten som er den aktuelle trykkbelastning av venstre ventrikkel. Trykkgradientberegning i nivå med aortaklaffen vil derfor alltid overestimere stenosens alvorlighetsgrad. Som tidligere rapportert i en spesialartikkel i *Hjerteforum*, så øker trykkgjenvinningen med økende alvorlighetsgrad av AS. Men i forhold til maksimalgradienten over klaffen, så har trykkgjenvinningen størst betydning ved mildere grader av AS (figur 1).[7-8] Korreksjon av AVA eller AVAI for trykkgjenvinning i aortaroten kan gjøres ved utregning av henholdsvis *energy loss* eller *energy loss index* (ELI). ELI er mer nøyaktig metode for gradering av mildere grader av AS enn AVAI[8] og reduserer forekomst av inkonsistent gradering. Bahlmann og medarbeidere viste nylig at ELI gir bedre mål på prognose hos pasienter med mild-moderat AS enn AVA og middelgradient.[9] Dette gjelder både risiko for død, hjertesvikt og behov for innsetting av aortaventil.[9]

Tabell 1. Gradering av aortastenose ESC-retningslinjer 2012

	Mild AS	Moderat AS	Alvorlig AS
Blodstrømshastighet (m/s)	2,6-2,9	3,0-3,9	> 4,0
Middelgradient (mmHg)	< 20	20-40	> 40
AVA (cm^2)	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
AVAI (cm^2/m^2)	> 0,85	0,60-0,85	< 0,60

Baumgartner H et al., Eur J Echocardiogr 2009;10:1-25
Vahanian A et al., Eur Heart J 2012;33:2451-2496

Tabell 2. Beregning av trykkgjenvinning, EL og ELI

Trykkgjenvinning (mmHg)	$4Vmean^2 \times 2AVA/Aa[1-(AVA/Aa)]$
Energy Loss (cm^2)	(AVAxAa)/(Aa-AVA)
Energy Loss Index (cm^2/m^2)	(AVAxAa)/(Aa-AVA)/BSA

Vmean = middelhastigheten gjennom aortaklaffen, Aa = aortaarealet i nivå med sinotubulær overgangen, AVA = aortaklaffeareal beregnet med kontinuitetslikningen

Særlig viktig var det å bruke ELI i gradering av AS hos pasienter med liten dimensjon i aortaroten, hvor trykkgjennvinningen er større.[9-10]

Vi anbefaler at trykkgjenvinning beregnes i nivå med den sinotubulære overgangen i aortaroten der trykkgjenvinningen vanligvis er størst. Trykkgjenvinning som utgjør mer enn 20 % av maksimalgradienten gjennom aortaklaffen, regnes som klinisk betydningfull.[1, 9] I praksis vil dette foreligge hos alle pasienter med en maksimalgradient opptil 30 mmHg, men kan også foreligge ved høyere maksimalgradient når aortaroten er smalkalibret. Hos pasienter med aortarotdimensjon < 2,6 cm i den sinotubulære overgangen vil AVAI overestimere alvorlighetsgraden av AS med 40 %. Tilsvarende vil AVAI overestimere alvorlighetsgraden med 30 % hos pasienter med aortarotdimensjon 2,6-3,0 cm i den sinotubulære overgangen. Vi anbefaler at ELI brukes hos alle pasienter med aortarotdimensjon < 3,0 cm for mer nøyaktig gradering og dermed mer korrekt oppfølging av pasienter med AS. Tabell 2 gir en oversikt over formler som brukes for utregning av trykkgjenvinning og ELI.

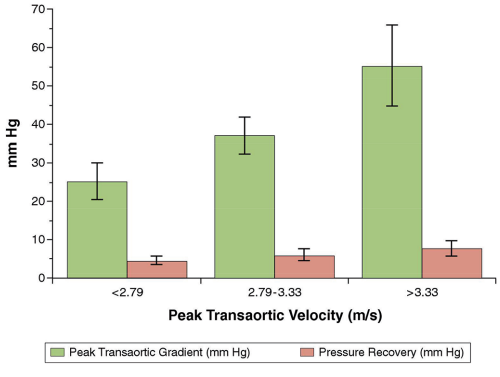


Fig. 1. Relasjon mellom trykkgjenvinning i aortaroten og grad av AS. Bahlmann E et al., JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3:555-562

Valvuloarteriell impedanse identifiserer høyrisikopasienter

Ved AS er totalbelastningen av venstre ventrikkel summen av arteriell og valvulær motstand mot venstre ventrikkels ejeksjon. Denne totalbelastningen kan beregnes som valvuloarteriell impedanse (Zva). Zva > 5,0 mmHg/ml/m^2 kan defineres som høy.[11] Cramariuc og medarbeidere fant at høy Zva hos pasienter med mild-moderat AS var assosiert med redusert myokard-kontraktilitet og konsentrisk venstre ventrikkel-geometri.[12] Høy Zva var også naturlig assosiert med hypertensjon og alvorlighetsgraden av klaffestenose (tabell 3), og identifiserte altså en høyrisiko-fenotype blant pasienter med mild-moderat AS. Rieck og medarbeidere fant at AS pasienter med høy Zva hadde øket forekomst av kardiovaskulære hendelser, men ikke øket mortalitet.[13] Derimot påviste vi at hypertensjon fører til en dobling av både kardiovaskulær og totalmortalitet hos pasienter med AS.[14]

Tabell 3. Vanlige årsaker til inkonsistent gradering av AS

- Inkonsistens i retningslinjene
- Målefeil
- Særlig liten eller stor kroppsoverflate
- Liten aortarot – høy trykkgjenvinning
- Høy Zva
- *Low flow* til tross for normal EF *(paradoxical low flow)*
  - Konsentrisk venstre ventrikkelgeometri
  - Myokardfibrose

Dumesnil JG and Pibarot P, Circulation 2011;124:e360

Konklusjon

ELI bør beregnes rutinemessig hos pasienter med AS. ELI gir mer nøyaktig gradering av AS og bedre risikovurdering, særlig ved mild-moderat stenose og hos pasienter med smalkalibret aortarot.

Zva bør ikke beregnes rutinemessig hos pasienter med AS. Zva kan brukes for identifisering av høyrisikopasienter med mild-moderat AS, men gir ingen forbedring av risikovurdering hos pasienter med mild-moderat AS, utover den man får ved å måle blodtrykket for å påvise hypertensjon hos disse pasientene.

Referanser

1. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M; EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice Eur J Echocardiogr 2009;10:1-25
2. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Cardiology of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2012;33:2451-2496.
3. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle RP, Neumann FJ, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. Eur Heart J. 2008;29:1043-1048.
4. Dumesnil JG and Pibarot P. Letter by Dumesnil and Pibarot regarding article, "Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction". Circulation 2011;124:e360
5. Jander N, Minners J, Holme I, Gerdts E, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Rossebø A, Pedersen TR, Skjærpe T, Willenheimer R, Wachtell K, Neumann FJ, Gohlke-Bärwolf C. Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. Circulation. 2011;123:887-95.
6. Garcia D, Pibarot P, Dumesnil J, Sakr F, Durand LG. Assessment of aortic valve stenosis severity: a new Index based on the Energy Loss Concept. Circulation. 2000;101:765-771.
7. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerdts E. Energy loss index – implications for the assessment of aortic stenosis severity. Hjerteforum 2013;26:75-83
8. Bahlmann E, Cramariuc D, Gerdts E, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Eriksen E, Wachtell K, Chambers J, Kuck KH, Ray S. Impact of pressure recovery on echocardiographic assessment of asymptomatic aortic stenosis: a SEAS substudy. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3:555-62.
9. Bahlmann E, Gerdts E, Cramariuc D, Gohlke-Baerwolf C, Nienaber CA, Wachtell K, Seifert R, Chambers JB, Kuck KH, Ray S. Prognostic Value of Energy Loss Index in Asymptomatic Aortic Stenosis. Circulation 2013;127:1149-56.
10. Pibarot P, Garcia D, Dumesnil JG. Energy loss index in aortic stenosis: from fluid mechanics concept to clinical application. Circulation 2013;127:1101-1104
11. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, Pierard LA: Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. Heart 2010, 96:1364–1371.
12. Cramariuc D, Cioffi G, Rieck AE, Devereux RB, Staal EM, Ray S, Wachtell K, Gerdts E. Low-flow aortic stenosis in asymptomatic patients: valvular-arterial impedance and systolic function from the SEAS Substudy. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2:390-9.
13. Rieck AE, Gerdts E, Lønnebakken MT, Bahlmann E, Cioffi G, Gohlke-Bärwolf C, Ray S, Cramariuc D. Global left ventricular load in asymptomatic aortic stenosis: covariates and prognostic implication (the SEAS trial). Cardiovasc Ultrasound. 2012;10:43. doi: 10.1186/1476-7120-10-4
14. Rieck AE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT, Rossebø AB, Gerdts E. Hypertension in aortic stenosis: implications for left ventricular structure and cardiovascular events. Hypertension. 2012;60:90-7.

-Røker De? -Nei, doktor. - Så synd, for De ville hatt veldig godt av å slutte å røke

Modern drugs are wonderful. They enable a wife with pneumonia to nurse her husband through 'flu.

HOCM: RESULTATER AF ABLATION OG MYEKTOMI

Morten Jensen, Medisinsk avdeling B, Hjertesenteret, Righospitalet, København

Traditionelt er patienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM) og svære symptomer blevet behandlet med kirurgisk myektomi. I 1995 blev alkohol septal ablation (ASA) introduceret, og i mange år har debatten for og imod myektomi/ASA været præget af stærke holdninger og svag evidens. De senere år har flere langtidsstudier af ASA bidraget til øget evidens på området. I Skandinavisk HOCM database (Rikshospitalet i Oslo, Gentofte Hospital, Karoliska Sjukhuset i Stockholm og Rigshospitalet i København) er langtidsresultaterne for ASA opgjort[1]. Med lav procedurerelateret mortalitet (0.3%), fald i udløbsgradient (figur 1), god symptomatisk effekt (NYHA III/IV 96% > 21%) og overlevelse sammenlignelig med baggrundsbefolkningen (figur 2) er resultaterne af ASA i Skandinavien sammenlignelige med resultaterne af myektomi på førende centre.

Sammenlignende studier af myektomi og septal alkohol ablation er få. I en meta-analyse, der inddrager 1887 myektomier og 2207 ASA procedurer, findes ingen forskelle på overlevelse, *sudden cardiac death* eller symptomer[2]. Der findes lidt højre udløbsgradient efter ASA (22 mmHg (15-23)) end efter myektomi (3 mmHg (2-6)) og der er højere pacemaker-implantationsrate efter ASA (11% (8-15)) end efter myektomi (5% (3-9)). Disse resultater er senere bekræftet ved sammenligning af ASA behandlede patienter og alders og køns matchede myektomi-patienter[3], hvor der til gengæld findes en lidt højre andel af patienter med behov for en re-intervention efter ASA. Dette stemmer overens med de skandinaviske erfaringer hvor 14% havde behov for re-intervention inden for 2 år.

Evidensen for myektomi hos HOCM patienter er solid for børn og voksne op til 50-60 år. Effekten af ASA er primært dokumenteret for patienter på 50-70 år.

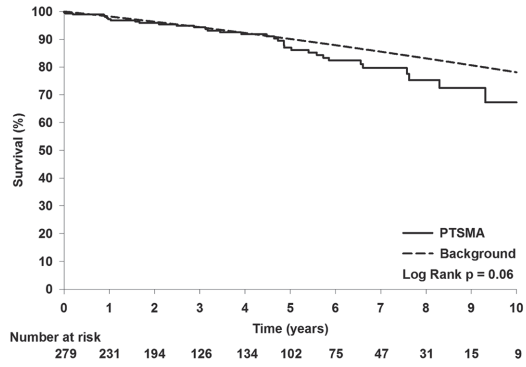


Figure 2 Overlevelse efter ASA (PTSMA) sammenlignet med en alders- og køns-matchet baggrundsbefolkning (Jensen M K et al. Circ Cardiovasc Interv 2011;4:256-265)[1]

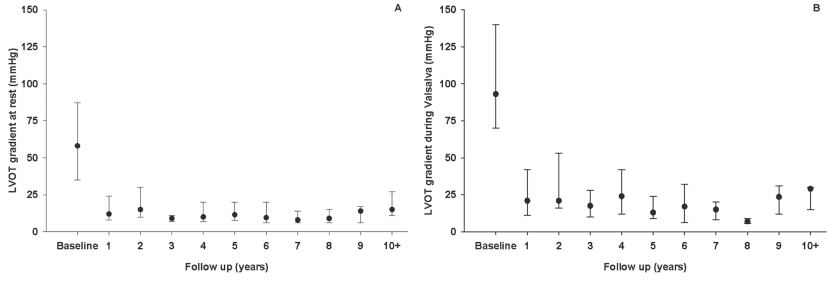


Figure 1. Trykgradienter i venstre ventrikels udløbsdel (LVOT) i hvile (A) og under valsalva-manøvre (B) før og efter ASA (Jensen M K et al. Circ Cardiovasc Interv 2011;4:256-265)[1]

Konklusion

Flere faktorer bør overvejes inden valget mellem myektomi og ASA træffes. Alder < 40 år, behov for anden hjertekirurgi (CABG eller klap) og risikoen for pacemakerbehov ved ASA taler for myektomi. Co-morbiditet og kirurgisk risiko taler for ASA. Der kan ikke forventes forskelle i overlevelse, *sudden cardiac death* eller symptomatisk bedring. Behandlingsmulighederne og valget bør diskuteres i detaljer med patienten.

Referanser

1. Jensen MK, Almaas VM, Jacobsson L, Hansen PR, Havndrup O, Aakhus S, Svane B, Hansen TF, Kober L, Endresen K, Eriksson MJ, Jorgensen E, Amlie JP, Gadler F, Bundgaard H. Long-term outcome of percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A scandinavian multicenter study. Circ Cardiovasc Interv. 2011;4:256-65
2. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3:97-104
3. Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, Nishimura RA. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2012;126:2374-80

EKKO I LOMMEFORMAT AV IKKE-KARDIOLOGER - ET GODE ELLER FEILSLÅTT UTVIKLING ?

Bjørn Olav Haugen, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs Hospital / Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU

Ekkokardiografi har i all hovedsak vært utført av høyt spesialisert personell med avanserte ultralydmaskiner i spesialiserte laboratorier.

Med utviklingen av 3D ultralyd har elektroniske komponenter blitt flyttet fra hovedenheten til proben. Dette har gjort det mulig å produsere ultralydapparater på størrelse med en mobiltelefon. Disse er funksjonelt enkle sammenliknet med standard skannere, men gir god bildekvalitet og muligheten for semi-kvantitative vurderinger (1).

En rekke selskap har utviklet modeller av varierende kvalitet og for ulike bruksområder, men de fleste vitenskapelige studier som er publisert har benyttet Vscan som er utviklet av norske teknologer (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten). Maskinen ble lansert i 2009 og ble kåret til nr. 14 av de 50 viktigste oppfinnelsene dette året av Time Magazine.

Fordelen med maskinen er at den er lett (ca. 400g) og enkel å bruke. Av den grunn er det lettere å undersøke pasienten der vedkommende befinner seg og av den legen som kjenner pasienten best (2). Undersøkelsen kan avdekke livstruende

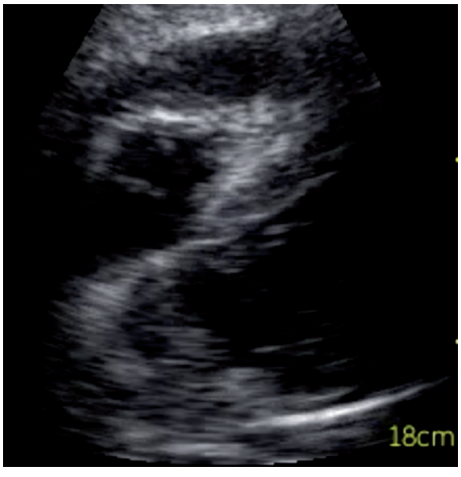
Figur 1. VScan

tilstander som krever umiddelbar handling, men er også viktig for seleksjon av pasienter som trenger videre utreding med mer avansert diagnostikk. Brukergruppen har i første rekke vært kardiologer, anestesi- og intensivleger samt indremedisinere.

I en studie utført ved Levanger sykehus, utført i samarbeid med NTNU, benyttet legene på vakt Vscan på pasienter som ble innlagt på Medisinsk avdeling. De undersøkte hjertet, aorta, lunger, nyrer, urin-og galleblære. Undersøkelsen tok ca. 10 minutter og endret diagnosen totalt på hver femte pasient (3). Studien ble gjort av kardiologer, men illustrerer potensialet av rask og økt bruk av ultralyd både med tanke på raskere og riktig diagnose, men også bedre logistikk i sykehus.

Det er som regel leger under spesialisering som vurderer nyinnlagte pasienter først, både i akuttmottak og på avdelingene. En viktig strategi er derfor å lære opp ikke-eksperter i bruk av ultralyd. Opplæringen må være skreddersydd, slik at uerfarne brukere begrenser seg til å lete etter spesifikke, men viktige tilstander (4). I en studie fra samme gruppe fant en at leger i spesialisering på en medisinsk avdeling i løpet av 11 minutter kunne endre, verifisere eller finne en viktig tilleggsdiagnose hos 1/3 av akuttinnlagte pasienter ved hjelp av håndholdt ultralyd.

Det er få allmennleger som bruker ultralyd. De vurderer imidlertid mange pasienter tidlig i sykdomsforløpet samt pasienter med kroniske lidelser som for eksempel hjertesvikt. Allmennlegene har få diagnostiske verktøy tilgjengelig på legekontoret som kan gi raske svar. I en studie hvor 7 allmennleger deltok fant en at de etter kort tids opplæring kunne gjøre en begrenset vurdering av systolisk pumpefunksjon av venstre ventrikkel (5). Ved NTNU jobbes det aktivt med utvikling av støtteverktøy i form av automatiserte målinger for uerfarne brukere (6).



Figur 2. Tamponade etter PCI

Det er all grunn til å tro at bruken av ultralyd vil øke blant leger på grunn av utviklingen av rimelige og små ultralydmaskiner, og det er derfor viktig at dette blir en del av utdanningen i medisinstudiet (7). Ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk ved NTNU har det over flere år vært opplæring av 1. års medisinstudenter i enkel avbildning av hjertet. Dette, samt erfaringene fra studiene i Levanger, har gjort at NTNU i en studie nylig viste at 5. års medisinstudenter klarte å avbilde og tolke ultralydbilder av en rekke organer med viktige problemstillinger.

Bruk av ultralyd i lommeformat bør i mange tilfeller være en del av den vanlige kliniske undersøkelsen, og opplæring i målrettet bruk av ultralyd av både leger i spesialisering, anestesileger og i medisinstudiet vil være et viktig skritt i riktig retning for en raskere diagnose for pasienten.

Referanser

1. Andersen GN, Haugen BO, Graven T, Salvesen O, Mjølstad OC, Dalen H. Feasibility and reliability of point-of-care pocket-sized echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2011;12:665–670.
2. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. N Engl J Med. 2011;364:749–757.
3. Mjølstad OC, Dalen H, Graven T, Kleinau JO, Salvesen O, Haugen BO. Routinely adding ultrasound examinations by pocket-sized ultrasound devices improves inpatient diagnostics in a medical department. *Eur J Intern Med*. 2012;23:185–191.
4. Mjølstad OC, Andersen GN, Dalen H, Graven T, Skjetne K, Kleinau JO, Haugen BO. Feasibility and reliability of point-of-care pocket-size echocardiography performed by medical residents. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14:1195-202.
5. Mjølstad OC, Snare SR, Folkvord L, Helland F, Grimsmo A, Torp H, Haraldseth O, Haugen BO. Assessment of left ventricular function by GPs using pocket-sized ultrasound. Fam Pract. 2012;29:534-40.

6. Snare SR, Mjølstad OC, Orderud F, Haugen BO, Torp H. Fast automatic measurement of mitral annulus excursion using a pocket-sized ultrasound system. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37:617–631.

7. Dalen H, Haugen BO, Graven T. Feasibility and clinical implementation of hand-held echocardiography. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:49–54.

IDRETTSUTØVEREN - HVOR GÅR GRENSEN MOT KARDIAL PATOLOGI?

Kristina H. Haugaa, Kardiologisk avdeling, Oslo universitssykehus, Rikshospitalet

Det er ingen tvil om at idrett har positive helseeffekter herunder redusert risiko for plutselig hjertedød. Imidlertid er det en liten minoritet av individer med underliggende patologisk substrat, der idrett øker risikoen for plutselig hjertedød. Disse er det viktig å være klar over og identifisere for å fraråde dem å drive konkurranseidrett. Insidensen av plutselig død er heldigvis liten blant idrettsutøvere. Figur 1 viser insidens og årsaker til plutselig død i ulike alderskategorier. Blant personer under 35 år er ionekanalsykdommer og kardiomyopatier de hyppigste årsakene til plutselig hjertedød.

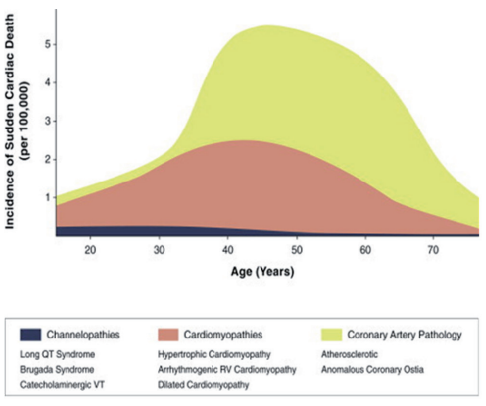
Normale kardiale effekter av trening

Under trening øker hjertets minuttvolum. Minuttvolumet øker med økt slagvolum og økt hjertefrekvens. Hjertets langtidsadaptasjon til trening inkluderer:

- Redusert hjertefrekvens i hvile
- Ventrikkeldilatasjon (høyre og venstre ventrikkel)
- Biatrial dilatasjon
- Ventrikkelhypertrofi (symmetrisk)

EKG-forandringer ved langvarig trening inkluderer:

- Redusert hvilefrekvens
- AV-blokk grad 1
- Hypertrofitegn
- Inkomplett høyre grenblokk



Figur 1

Hypertrofisk kardiomyopati

Et dilemma i idrettskardiologien er at hypertrofisk kardiomyopati (HCM) er en hyppig årsak til plutselig død hos idrettsutøvere samtidig som idrettshjertet kan ligne på hypertrofisk og dilatert kardiomyopati. Det er derfor viktig å skille disse tilstandene. I tillegg finnes det idrettsutøvere som har hypertrofisk kardiomyopati og der idrettshjertet og patologien sameksisterer. Det er gjort følgende forsøk på å skille de to tilstandene ekkokardiografisk:

HCM:

- Ingen venstre ventrikkeldilatasjon, liten kavitet
- Veggtykkelse > 15 mm, asymmetrisk hypertrofi

- Utløpsobstruksjon fra venstre ventrikkel ved stress
- Diastolisk dysfunksjon
- Ingen respons av *detraining* (3-6 måneder)

Atlet:

- Lav hjertefrekvens
- Venstre ventrikkeldilatasjon > 55 mm
- Symmetrisk veggtykkelse < 15 mm for menn (kaukasier < 12 mm), < 13 mm for kvinner (kaukasier < 11 mm)
- Respons av *detraining* (3-6 måneder)

EKG-forandringer er hyppige hos atleter og kan være vanskelige å tolke. Normale forandringer inkluderer QRS-voltage, inkomplett høyre grenblokk, bradykardi og førstegrads AV-blokk. Imidlertid kan også mer abnorme EKG-forandringer finnes hos atleter, og dette gjør EKG vanskelig å tolke. I underkant av 5 % av pasienter med HCM har normalt EKG.

Maksimalt O_2-opptak kan brukes for å differensiere mellom HCM og atlethjerte. Pasienter med begynnende HCM har ikke de høye O_2-opptakene som langdistanseatleter oppnår. VO_2 maksimalverdier på > 50 ml/kg/min oppnås sjelden av HCM-pasienter og kan brukes som grenseverdi for å skille HCM og atlethjerte.

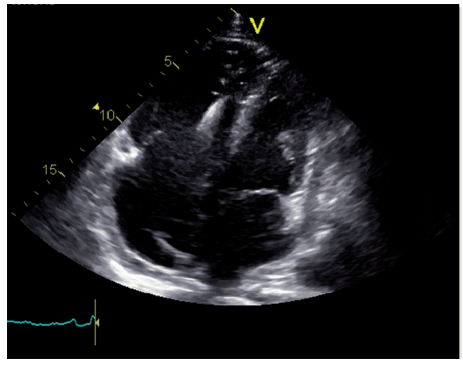
Genetisk testing kan også være nyttig i differensialdiagnostikken mellom HCM og atlethjerte, men bør brukes med varsomhet og overlates til et senter med erfaring med genetiske kardiomyopatier. Betydningen av et positivt genfunn kan være vanskelig å tolke og kan få uønskede konsekvenser hvis testen er tatt på svak indikasjon.

Arytmogen høyre ventrikkelkardiomyopati

Neste dilemma er at langvarig idrett kan gi forandringer i høyre ventrikkel som ligner arytmogen høyre ventrikkel kardiomyopati (ARVC). Det er vist at syklister har økt forekomst av ventrikkeltakykardier fra høyre ventrikkel kombinert med nedsatt høyre ventrikkelfunksjon (1). I tillegg trigger idrett sykdomsforløpet og risikoen for plutselig død hos pasienter med ARVC. Igjen er det derfor viktig å skille mellom idrettsutløste forandringer og patologi på grunn av underliggende sykdom.

ARVC rammer først og fremst høyre ventrikkel, men biventrikulær og venstredominant affeksjon er også mulig. Prevalensen er angitt til 1:2000-1:5000, med geografiske forskjeller. I ca. 40 % av tilfellene finner man en genetisk mutasjon i områdene som koder for kardiale desmosomer. Desmosomer fungerer som lim mellom hjertemuskelcellene, og økt mekanisk stress vil føre til cellenekrose og erstatning av myocytter med fett og fibrose. Dette er forklaringen på at idrettsutøvere er hyppigere rammet. Figur 2 viser et fire-kammer-ekko-opptak fra en pasient med langtkommet ARVC. Høyre ventrikkel er betydelig dilatert.

Andre undersøkelsesmetoder som er viktige i utredningen av ARVC, er MR av hjertet, EKG, senpotensial-EKG og evt. gentest. Gentest kan tas hos pasienter som har symptomer i form av anstrengelsesutløst synkope, dokumentert VT eller hyppige VES, og som i tillegg har dilatert høyre (og venstre) ventrikkel eller nedsatt funksjon. ARVC er den sykdommen som er vanskeligst å undersøke genetisk på grunn av den høye prevalensen av normale genvarianter i befolkningen (2). Ca. 16 % av normalbefolkningen har normalvarianter i gener som koder for kardiale desmosomer



Figur 2.

og genetiske funn må derfor tolkes med forsiktighet.

Sammendrag

Trening har positive helseeffekter og medfører strukturelle kardiale forandringer. Underliggende kardiomyopatier kan forverres av idrett og risikoen for ventrikulære arytmier øker da med fysisk anstrengelse. Septumtykkelse > 12 mm (menn) og > 11 mm (kvinner) er sjeldent hos friske kaukasiere. Dilatert høyre ventrikkel kan induseres av utholdenhetstrening, men må utredes med tanke på ARVC ved samtidige arytmier. Gentest kan bidra i diagnostiseringen, men må brukes med varsomhet

Fagenhet for genetiske hjertesykdommer, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, mottar henvendelser og pasienter der man mistenker eller har påvist genetisk hjertesykdom.

Pasienter og leger kan kontakte oss på email: hjertegen@ous-hf.no

Referanser

1. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, et al. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. Eur Heart J 2007;28:345-353.
2. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. J Am Coll Cardiol 2011;57:2317-2327.

HJERTESYKDOM HOS KVINNER – MANGLER VI FORTSATT KUNNSKAP?

Maja-Lisa Løchen, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet og Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

Dette innlegget fokuserte på aspekter vedrørende epidemiologi og enkelte nyere mulige risikofaktorer for koronarsykdom hos kvinner. Vi vet ikke hvorfor akutt hjerteinfarkt debuterer gjennomsnittlig 10 år senere hos kvinner enn hos menn, og hvorfor kvinner på alle alderstrinn har lavere risiko for hjerteinfarkt enn menn. Vi vet heller ikke hvorfor enkelte risikofaktorer har ulik betydning for kvinner og menn. Dette gjelder spesielt diabetes II og røyking som er sterkere risikofaktorer for kvinner (hasardratio 3 for kvinner og 2 for menn). Koronarsykdom i vestlige land i dag er først og fremst en sykdom blant dem med lav sosioøkonomisk status pga. lav utdannelse og derav mindre mulighet til å tilegne seg viktig forebyggende kunnskap.

Det har vært mye fokus på disse kjønnsforskjellene i de senere år, og både AHA og ESC har utgitt retningslinjer og *position papers* som fokuserer spesielt på de forebyggende aspekter ved koronarsykdom hos kvinner (1,2). Mye av kunnskapsmangelen skyldes at kvinner i mye lavere grad enn menn har vært inkludert i studier på hjertesykdom. Spesielt gjelder dette kliniske studier, men dette er i ferd med å bedres fra 9 % kvinner i slike studier i 1970 til over 30 % nå. I epidemiologiske studier er det større andel kvinner.

Det er en nedgang i dødelighet og insidens av første hjerteinfarkt i vestlige land, men et unntak er for yngre kvinner der en motsatt trend har vært sett i flere land. Mindre nedgang i røyking enn for menn og økt diabetes II pga. fedme og lite fysisk aktivitet kan være forklaringen.

Det har vært stilt spørsmål om tobakk i form av snus øker risikoen for

hjerteinfarkt, og for menn ser det ut til at i alle fall død av hjerteinfarkt øker ved daglig snusing (3). Vi har ikke data på effekten av snus på hjerteinfarkt hos kvinner pga. kort oppfølgingstid; det er først de siste få årene at kvinner snuser daglig. Man har også spekulert på hvilken effekt den populære lavkarbodieten har på utfall slik som hjerteinfarkt, og nylig kom det en interessant studie som viste at for kvinner på lavkarbodiet evt. i tillegg til høyproteindiet, økte risikoen for kardiovaskulær sykdom og koronarsykdom signifikant (4).

Referanser

1. Mosca L et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Associaton. J Am Coll Cardiol 2011;57:1404-23.
2. Vaccarino V et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Cardiovasc Res 2011;90:9-17.
3. Hansson J et al. Use of snus and acute myocardial infarction: pooled analysis of eight prospective observational studies. Eur J Epidemiol 2012;27:771-9.
4. Lagiou P et al. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. BMJ 2012;344:e4026.

RISIKOSTRATIFISERING VED NON-ST-ELEVASJONSINFARKT

Pål Gunnes, Hjertesenteret, Sørlandet sykehus, Arendal

Pasienter med koronarsykdom som undersøkes og behandles i en invasiv kardiologisk avdeling, kan grovt sett deles i tre pasientforløp: (1) STEMI-pasientene skal ha direkte tilgang til et ledig hjertelaboratorium ved ankomst til sykehuset. Disse pasientene er forholdsvis få, men har høyeste prioritet og legger derfor beslag på en viss laboratoriekapasitet. (2) De elektive pasientene er mange, og de har både ventelistegaranti og fritt sykehusvalg i ryggen. Håndteringen av disse pasientene krever en stor organisasjon, og de legger beslag på betydelig laboratorietid. (3) Mellom disse gruppene "faller" den tredje pasientgruppen, som er de ustabile og prioriterte pasientene; pasienter med akutt koronar syndrom uten ST-elevasjon med diagnosene NSTEMI eller ustabil angina pectoris. Dette er en meget heterogen gruppe. På den ene ytterkant finnes pasienter med store infarkt, som skal ha tidlig undersøkelse og behandling. På den andre kant finnes pasienter med ukarakteristiske symptomer som først og fremst skal ha en diagnose. Pasientene i denne tredje gruppen opptrer med varierende hyppighet. I den daglige planleggingen kommer de ofte i klem mellom de to andre pasientgruppene og kan ende opp med utsettelser og venting. En bedre prioritering av disse pasientene vil føre til bedre pasientsikkerhet og redusert liggetid, som gir gevinst både for pasient og sykehusøkonomi.

GRACE-studien viser at STEMI-pasienter har noe dårligere prognose første året, men deretter er det lik overlevelse for STEMI og gruppen med NSTEMI og ustabil angina pectoris. Den siste gruppe har svært variabel prognose hvis pasientene deles inn etter risiko med Grace-score. En dansk undersøkelse viser at pasienter med NSTEMI har lavere overlevelse enn STEMI-pasienter. I Stones publikasjon fra 2011 med tittel "A prospective natural history of coronary atherosclerosis " ble NSTEMI-pasienter undersøkt med IVUS av alle tre koronararterier. Prognosen de neste årene var først og fremst påvirket av antall plakk med tynn kapsel. *RESOLUTE*-studien viste at nye hendelser etter innleggelse av stent oftere var relatert til *non-culprit*-arterie enn den behandlede arterien. Ustabile pasienter

har av og til nye bølger av hendelser, og det kan virke fornuftig å stille diagnose og starte behandling så tidlig som mulig. Infarktpasienter kan ha én (eller flere) *culprit*-lesjoner og i tillegg generell arteriosklerose, og bør ha høy prioritet for utredning uavhengig av om ST-segmentene i EKG går opp eller ned.

Det er flere årsaker til at NSTEMI-pasienter får lavere prioritert og forlenget ventetid. Begrenset laboratoriekapasitet er ofte en bidragende faktor. Mange NSTEMI/UAP-pasienter har forbigående symptomer og kan være ganske upåvirket etter anfallet eller mellom anfallene, slik at de de ofte blir forskjøvet i programmet ut fra en klinisk vurdering. En kanskje overdreven forventning til effekten av medikamentell behandling har også spilt en rolle. En forklaring kan også finnes i den gamle strategien for stabilisering av ustabile pasienter, eller såkalt *cooling-off*-strategi. Dette oppsto i den første tiden man behandlet NSTEMI-pasienter med PCI, og det var i stor grad en erfaringsbasert strategi fra tiden før stenter var tilgjengelig eller foretrukket rutineverktøy. STEMI som følge av en okkludert arterie, lar seg ofte åpne med en wire og ballong. Resultatet etter ballongdilatasjon alene var ganske gode og innføring av stenter forbedret resultatene først og fremst ved å forebygge restenoser. Pasienter med NSTEMI er annerledes. Her finnes ofte en helt eller delvis patent arterie med plakkruptur og synlige eller antatte trombер. Slike lesjoner var den gang vanskelig å behandle. Dilatasjon med ballong ga ingen garanti for at endotelfragmenter og trombер lot seg fiksere permanent langs arterieveggen, og det var risiko for å ende opp med en trombotisk okklusjon med ST-elevasjon og en klinisk dårligere pasient. Hvis man derimot utsatte intervensjonen 3-4 dager og pasienten ikke fikk nye hendelser, var det dannet noe fibrose og organisering av trombер slik at et persisterende resultat med ballongdilatasjon var mulig. Etter at stenter ble førstelinjeredskap ved slike lesjoner, har resultatene blitt dramatisk bedre, også i tidlige fase. Gammel erfaring har imidlertid vist seg å være vanskelig å avlære. *ISAR COOL*-studien fra 2003 viste at pasienter med NSTEMI/ACS hadde færre hendelser når de ble undersøkt og behandlet innen 6 timer sammenlignet med å vente 3-5 dager, tross behandling med platehemmer i ventetiden. *TIMACS*-studien fra 2009 viste bedre effekt ved behandling før 24 timer sammenlignet med behandling etter 36 timer ved NSTEMI, men ikke ved ustabil angina. Det er gjort en rekke studier som viser samme resultat, og dagens europeiske retningslinjer er formet av disse. Stabilisering av NSTEMI eller *cooling-off*-strategi burde være historie.

Akutt koronararterieokklusjon er alltid en alvorlig tilstand, og meget av våre resurser går med til tidlig behandling av STEMI. EKG er imidlertid ingen optimal metode for å påvise akutt okklusjon. I sitt doktorgradsarbeide ved Sørlandet sykehus, Arendal i samarbeid med Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet har Bjørnar Grenne (*Heart* 2010) vist at ca. 30 % av NSTEMI-pasientene hadde okkludert *culprit*-arterie. Pasientene med okklusjon hadde større infarkt og mer redusert EF i forhold til pasientene uten okkluderte arterie. *Strain*-ekkokardiografi kan selektere pasientene med okkludert arterie. Dette krever tilgjengelig software og erfaring. Vi benytter derfor til daglig ordinær ekkokardiografisk vurdering av venstre ventrikkel som screening av hjertepasienter i mottagelsen. Hypokinesi eller akinesi etter eller under smerteanfall indikerer pågående iskemi, og pasientene blir sendt til umiddelbare koronar angiografi pga. mistanke om koronar okklusjon. Dette er derfor innlemmet i våre lokale, utvidede retningslinjer som ekvivalent til ST-elevasjon.

De europeiske retningslinjene for akutt koronarsyndrom uten persisterende ST-elevasjon kom i revidert utgave i 2011 (ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients without persistent ST-segment elevation, *European Heart Journal* 2011). Retningslinjene omfatter hele spekteret av pasientene med akutt koronarsyndrom og kan være vanskelig å tolke for den som tradisjonelt har fokus på pasienter med infarkt (NSTEMI). I tillegg har infarktdiagnosen vært et bevegelig mål som følge av ny grenseverdi for troponin. I retningslinjene er tidsfrist for angiografi og intervensjon delt i tre grupper.

I Urgent (<2h) coronary angiography

Very high ischemic risk:

- refractory angina
- heart failure
- life-threatening ventricular arrhytmias
- haemodynamic instability
- → ***severe LV hypokinesis/akinesis***

Denne gruppen pasienter er vanligvis ekskludert fra de randomiserte undersøkelsene. Anbefalingen er fastsatt etter klinisk vurdering. Pågående iskemi som gir alvorlige hemodynamiske eller elektrofysiologiske følger, bør undersøkes og behandles så raskt som mulig. Vår praksis er å inkludere pasienter med ekkokardiografisk mistanke om okklusjon i denne gruppen, som anført med →.

II Early invasive strategy (<24 h)

- One primary high-risk criterion or Grace score > 140
- Primary high risk criteria:
  - Relevant rise and fall of troponin
  - Dynamic ST- or T-wave changes (symptomatic or silent)

Alle pasienter med NSTEMI, dvs. alle med troponinstigning, hører med i denne gruppen som skal undersøkes og behandles innen 24 timer.

Erfaringen med Grace-score er at pasienter med troponin og/eller ST/T-forandringer i EKG oppnår høy score. De øvrige parameterne i modellen gir mindre utslag og bør heller vurderes klinisk i stedet for at man fortaper seg i tallmagi.

III An invasve strategy within 72 h

- Patients with recurrent symptoms or one high risk criterion:
- Secondary high risc criteria:
  - Diabetes mellitus
  - Nyresvikt
  - Redusert venstre ventrikkelfunksjon
  - Tidlig postinfarkt-angina
  - Tidligere PCI
  - Tidligere koronar bypassoperert

Dette er pasienter som ikke har infarkt, men stor sannsynlighet for nyoppstått eller progresjon av etablert koronarsykdom og bør undersøkes før de skrives ut til hjemmet.

Andre pasienter med brystsmerter bør utredes etter klinisk skjønn, enten med koronar angiografi eller annen iskemi-diagnostikk.

Hjertesenteret i Arendal har et komplett register av alle lokale infarktpasienter i Norsk Infarktregister for 2012. Registeret viser at STEMI-pasientene kommer tidlig til PCI i Arendal, og det er ingen stor forskjell mellom lokalpasienter og pasienter fra områder tilhørende samarbeidende sykehus. Dette bekrefter at de prehospitale tjenestene fungerer meget tilfredsstillende. Majoriteten av lokalsykehuspasientene med NSTEMI får undersøkelse og behandling innen 24 timer. På tross av at vi har fokus på denne gruppen pasienter, er det imidlertid fortsatt pasienter som blir behandlet etter 24 timer, og det er fortsatt et forbedringsbehov. Majoriteten av pasienter med NSTEMI fra andre sykehus ankommer så sent at undersøkelse og behandling gjøres etter 24 timer. Det et betydelig behov for optimalisere tidlig diagnostikk og transport for å oppfylle retningslinjene for denne pasientgruppen. Resultatet av disse registreringene blir publisert i *Tidsskrift for Den norske legeforening*.

Når pasienter med brystsmerter får påvist forhøyet troponin forenlig med NSTEMI i lokalsykehus, er det viktig at man umiddelbart tar konsekvensen av diagnosen og planlegger overflytning til PCI-senter uten unødvendig venting. Vi prøver å gjennomføre en orienterende ekkokardiografi for å se på funksjonen av venstre ventrikkel allerede i mottagelsen i sykehuset, for å selektere pasienter med pågående iskemi som igjen indikerer at det er en okkludert koronararterie, på tross av at det ikke er ST-elevasjon. Flere av de underordnende leger i vakt utfører screening av venstre ventrikkel i samarbeide med vakthavende kardiolog. Dette er antagelig ikke en modell som er mulig å få til i alle sykehus. Vi har tatt til orde for å sentralisere pasienter med påvist troponinforhøyelse eller infarktsuspekte symptomer alene til invasive sykehus for å sikre at flere pasienter får behandlingen ved

respektive < 2 timer eller < 24 timer. Vår erfaring med de prehospitale tjenestene for STEMI-pasienter er meget god, og dette bør utvides til å omfatte alle pasienter med infarktmistanke uavhengig av om det er ST-elevasjon, andre ST/T forandringer eller ingen forandringer.

Basert på egne erfaringer og dokumentasjon fra infarktregisteret har det for lengst vært foreslått at Sørlandet sykehus HF skal sentralisere alle pasienter med mistanke om infarkt til Arendal. Dette er blitt meget kontant avvist av sykehusledelsen. Det har ikke vært anført faglige argumentene mot sentralisering av brystsmertepasienter. Motstanden er knyttet til antatte følger dette kan få for lokal sykehusstruktur og vedtatt arbeidsfordeling mellom sykehusene. Dette bekrefter at sykehus ikke bare skal ta hånd om faglige, pasientrelaterte interesser, men også er lokalpolitiske og forvaltningsmessige institusjoner.

Norsk hjerteinfarktregister vil allerede neste år kunne gi verdifull informasjon om pasientflyt og prioritering av pasienter med NSTEMI i alle sykehus. Dette vil forhåpentlig starte en debatt for å optimalisere behandlingskjeden for disse pasientene. Både invasive og kliniske kardiologer bør ta del i denne debatten. De europeiske retningslinjene er ikke bare nyttig for kardiologers daglige arbeid, men er en viktig garanti for pasienten som forbruker. Hjerteinfarktregisteret vil bli et nyttig verktøy for å overvåke at retningslinjene blir fulgt og viktig dokumentasjon når resurser skal deles for å få dette til.