

Finnska Läkarsällskapets Handlingar



2/2021
Årg. 181

Kardiologi

Abstrakt kvinna, målning av Margareta Stigzellius. Foto: Cata Portin.



Kranskärslssjukdom
Hyperlipidemi
Hjärtsvikt
Rytmrubbningar
Ekokardiografi
Kardiomyopati
Klaffsjukdomar
Kardiogenetik

Omslagsbilden: Abstrakt kvinna, prisbelönt målning av arkitekt Margareta Stigzelius
Upphovsrätt: Minna Kylmälä

Arkitekt Margareta Stigzelius (f. von Alfhthan) (1911–1981) var en konstälskande och mångsidigt kreativ person, känd på 1960-talet för sina smalfilmer. Hon vann 1964 brons i VM arrangerad av UNICA (Union Internationale du Cinéma d'Amateur) och guld i NM med spelfilmen "Flickan och skrattet" med Soila Komi i titelrollen. Hon arbetade vid Helsingfors stadsplaneringsavdelning 1957–1974, och till hennes arbetsfält hörde bland annat Degerö och Tammelund. Därförinnan (1938–1950) hade hon och maken Karl Gustaf Stigzelius en egen arkitektbyrå, vars främsta uppdragsgivare var Joh. Parviaisen tehtaati i Särnätsalo.

Den abstrakta målningen av en kvinna fick hon inspiration till när hon sysslade med croquis.

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg. 181 Nr 2, 2021

Tema: Kardiologi

Specialredaktör: Minna Kylmälä



Tom Pettersson: Ledare	2
Minna Kylmälä: Kardiologi – en stor specialitet som genomgått en enorm utveckling	4
Magnus Lindroos: Akuta koronarsyndrom – förr och nu	6
Juha Sinisalo och Pasi Karjalainen: Diagnostik av kronisk kranskärlssjukdom	11
Mikko Syväne: Invasiv versus konservativ behandling av kronisk kranskärlssjukdom	17
Marit Granér: Behandling av hyperlipidemi vid prevention av kranskärlssjukdom	24
Johan Lassus: Behandling av hjärtsvikt för bättre prognos och livskvalitet	33
Janne Rapola, Sebastian Dahlbacka och Mika Laine: Kateterbehandling vid aortastenosen och mitralisinsufficiens	41
Katriina Aalto-Setälä: Hjärtssjukdomarnas genetik	49
Kaj Groundstroem och Minna Kylmälä: Ekokardiografi – kardiologens viktigaste arbetsredskap	56
Kjell Nikus: EKG-tolkning och klinisk betydelse av atrioventrikulärt block, skänkelblock och fascikelblock	67
Karl Johan Tötterman: Hjärtat klappar – ska man bli orolig?	75
Saga Itäinen-Strömberg och Mika Lehto: Förmaksflimmer – människans näst bästa rytm	82
Raine Virtanen och Juhani Airaksinen: Självmonitorering av pulsen ...	88
Jaakko Karvonen och Sami Pakarinen: Sextio år av pacemakerbehandling – medicin och ingenjörskonst	97
Tom Pettersson: Hjärtamyloidos – förbättrad diagnostik och nya behandlingsmöjligheter	102
Mardy Lindqvist: Med smidiga vårdstrukturer kunde finländsk hjärtvård bli ännu bättre – intervju med professor emeritus Markku Nieminen	112
Disputationer	116
In memoriam	118
Carin Olin-Lamberg	118
Bengt I. Lindskog	119
Finska Läkaresällskapets forskningsunderstöd 2021	120

Redaktion

Huvudredaktör

Tom Pettersson

Tfn 040 719 5375

E-post tom.pettersson@helsinki.fi

Redaktörer

David Gyllenberg, Minna Kylmälä,

Nina Linder, Patrik Schroeder,

Victoria Webster och Tom Wiklund

Språkgranskare

Margareta Gustafsson

Tfn 040 584 8634

Finska Läkaresällskapet

Kanslissekreterare

Pamela Edgren

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

Tfn 09 4776 8090

E-post kansliet@fls.fi

Hemsida www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)

ISSN 2242-4318 (webbsida)

Utges av Finska Läkaresällskapet

Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2021

Återanvändning av material

Finska Läkaresällskapets Handlingar har upphovsrätt till material som publiceras i tidskriften. Tillstånd att återanvända publicerat material för i första hand akademiskt och vetenskapligt syfte beviljas från fall till fall. Begäran ska först ställas till författaren som tillsammans med eventuella medförfattare ska ge sitt samtycke. Därefter ställs begäran och slutligt tillstånd till redaktionssekreteraren eller huvudredaktören.

Mot miljömässigt hållbar hälso- och sjukvård

Hösten 2021 ingick på ledarplats i mer än 230 medicinska tidskrifter världen över ett upprop om nödåtgärder för att begränsa den globala uppvärmningen, återställa biologisk mångfald och bevara människors hälsa. Ledaren publicerades i bland andra The Lancet, British Medical Journal, New England Journal of Medicine och Finlands Läkartidning. Där framhålls med största skärpa allvaret i den nuvarande klimatsituationen och nödvändigheten av snabba, genomgripande och socialt rättvisa samhällsförändringar.

De vetenskapliga bevisen för att människors hälsa påverkas negativt av den globala uppvärmningen och förstörelsen av vår natur är ovedersägliga. En ökning av den globala temperaturen med mer än 1,5 grader har skadliga hälsoeffekter, som sannolikt kommer att vara omöjliga att häva. I själva verket är ingen ökning av temperaturen ”säker”.

Fungerande ekosystem är livsviktiga för mänsklig hälsa. Det finns väl underbyggda hypoteser att förlust av biologisk mångfald i förlängningen kan leda till obalans i immunsystemet, vilket kan yttra sig i allergier och inflammatoriska sjukdomar. Det finns också god anledning att hävda att förlusten av biologisk mångfald kan öka risken för pandemier. Ett problem med potentiellt vittgående

följder är att ett variationsfattigt ekosystem har svårt att anpassa sig till fluktuationer i klimatet.

Hetta orsakar ökad morbiditet och mortalitet. Bland skadliga medicinska verkningar av hetta märks njursvikt till följd av dehydrering, hudcancer, tropiska infektioner, psykisk ohälsa, graviditetskomplikationer, allergier och hjärt- och lungsjukdomar. De mest utsatta är barn, äldre, etniska minoriteter, fattiga samhällen, undernärda och människor med underliggande sjukdomar. De länder och samhällen som drabbas mest är de som har minst andel i problemet och minst möjligheter att lindra de skadliga verkningarna. Det ankommer därför på de välbärgade länderna att inse sitt ansvar. Allt fler röster har höjts, senast i samband med det internationella klimatmötet i Glasgow i november 2021, för att makthavare utan dröjsmål måste gå från ord till handling.

Också hälso- och sjukvården ger upphov till betydande utsläpp. Den genererar stora mängder avfall, luftföroreningar och giftiga kemikalier. Problemet har uppmärksammats i ett temanummer i Läkartidningen 2019, där efterenheter och lärdomar från England och Sverige redovisas. Hälso- och sjukvården i Sverige beräknades släppa ut cirka 3 miljoner ton växthusgaser per år, vilket motsvarar 21 procent av den offentliga

sektorns utsläpp från konsumtion. I England var motsvarande andel 25 procent.

För att råda bot på situationen startade National Health Service i England redan 2010 ett projekt, vars mål var att minska sjukvårdens utsläpp av växthusgaser med minst 10 procent från 2007 till 2015. I själva verket minskade utsläppen med närmare 19 procent fram till 2017. Samtidigt tydde olika indikatorer på att verksamheten vid sjukhusen hade ökat, och beräkningar visade att de ackumulerade besparingarna var ansevärda. Erfarenheterna från England visar sålunda att en målmedveten strävan att minska utsläpp av växthusgaser inte bara leder till mindre klimatpåverkan utan också till effektivare vård till lägre kostnad. Som förutsättningar för framgång nämndes en särskild utvecklingsenhet för hållbar utveckling, styrning från högsta ledningsnivå och återkoppling till och från basala verksamhetsnivåer.

I Västra Götalandsregionen i Sverige uppmärksammade man det faktum att en stor del av hälso- och sjukvårdens utsläpp av klimatpåverkande gaser härrör från förbrukningsprodukter såsom handskar, operationsset, kompresser, slangar och engångstextilier. Tillverkning av engångsprodukter baserade på fossila material är en av de största källorna till utsläpp. Inom den kirurgiska verk-

samheten kunde man konstatera att en partiell övergång från engångsprodukter till mer miljövänliga flergångsmaterial inte hade någon negativ effekt på kvaliteten i vården eller äventyrade patientsäkerheten. Ett annat område där miljömässiga hänsyn kräver särskild uppmärksamhet är transportsystemen inom hälso- och sjukvården.

Finland har som mål att bli klimatneutralt senast 2035. För att målet ska kunna uppnås håller vår nuvarande klimatlag från 2015 på att revideras. Arbetet är redan långt kommet och en proposition är planerad att lämnas till riksdagen i januari 2022. En klimatpanel har kommit med en rekommendation till lagförslaget, som vittnar om en hög ambitionsnivå. Mot bakgrund av erfarenheterna i England och Sverige finns det god anledning för beslutsfattare, administratörer och personal inom vårt hälso- och sjukvårdssystem att prioritera en miljömässigt hållbar hälso- och sjukvård. Genom att understryka kopplingarna mellan ett stabilt klimat, biologisk mångfald och hälsa kan den medicinska professionen dessutom gå i främsta ledet när det gäller att vädja till makthavare om nödvändigheten av akuta klimatfrämjande åtgärder.

Tom Pettersson

Kardiologi – en stor specialitet som genomgått en enorm utveckling

Omslagsbilden föreställer en abstrakt kvinna. Vem kunde ana det? På samma sätt är det för en lekman omöjligt att tyda exempelvis ultraljudsbilder, EKG-kurvor och magnetkamerabilder. Men för en specialist är det möjligt. Vi får vara glada över att vi har så många duktiga kardiologer i Finland, varav några har haft vänligheten att skriva om sitt gebit i detta nummer.

Detta är det första temanumret av Handlingarna som ägnas åt kardiologi. Kardiologiska ämnen har tidigare behandlats i temanumren Inre medicin 1/2015 och Kardiovaskulär riskbedömning 1/2007.

Kardiologi är numera den största inre medicinska specialiteten med cirka 300 kardiologer i arbetsför ålder. Av kardiologerna har 60 procent först specialiserat sig i inre medicin. Av alla 1 131 specialtläkare i inre medicin är 16 procent kardiologer (1, 2).

Kardiologin fick en egen professur 1997, när Markku Nieminen vid Helsingfors universitet valdes till Finlands första professor i kardiologi. Han har på många sätt främjat kardiologins utveckling i Finland, vilket vi kan läsa i intervjun med honom.

Temanumret omfattar de vanligaste hjärtsjukdomarna, även några ovanliga. Författarna, som hör till de främsta experterna inom sina gebit, skriver om modern diagnostik och behandling. Det finns också några historiska inslag, som beskriver en del av de stora framsteg som skett inom kardiologin. I det följande presenteras ett urval av väsentliga fakta sammanställda enligt de ämnesområden som behandlas i temanumrets totalt 14 artiklar.

Rytm- och retledningsstörningar

Förmaksflimmer är numera en folksjukdom med hög incidens bland äldre. För personer som har besvärande symtom av flimmer är kateterablation den bästa behandlingen för att upprätthålla sinusrytmen. Det sägs dock att det i slutändan alltid är flimret som "vinner", och förmaksflimmer kallas även människans näst bästa rytm. För prognosen är antikoagulansbehandling viktigast, eftersom den minskar risken för flimmerrelaterade hjärninfarkter.

För diagnos av förmaksflimmer krävs ett EKG. Ofta är de första flimmeranfallen så kortvariga att de är svåra att fånga på EKG. Nu för tiden finns det en hel del apparater med hjälp av vilka människor själva kan övervaka sin puls och få ett dokument över förmaksflimret. Om fyndet är entydigt, kan det hjälpa läkaren att besluta om behovet av antikoagulansbehandling.

Hjärtklappningar är mycket vanliga hos befolkningen, och i de flesta fall är det fråga om godartade rytmstörningar, oftast extraslag. Läkaren kan med hjälp av anamnes och Holter-undersökning utreda rytmstörningarnas natur. EKG, kliniskt arbetsprov och ekokardiografi är också viktiga för att utesluta hjärtsjukdomar som kan förorsaka farliga rytmstörningar.

Synkope och presynkope kan orsakas av allvarliga rytmstörningar såsom kammartakykardi. Symtomen kan även orsakas av störningar i sinusknutan eller i hjärtats retledningssystem. Skänkelblock utan klinisk betydelse är ganska vanliga hos befolkningen. Vänstersidigt skänkelblock (LBBB) på EKG bör dock alltid utredas med ekokardiografi för att utesluta en bakomliggande hjärtsjukdom.

Behovet av pacemakrar ökar på grund av att befolkningen åldras. Pacemakrarna har genomgått en otrolig utveckling under de senaste sextio åren, och är numera sofistikerade datorer i miniatyr. Pacemakerns viktigaste funktion är att garantera en minimipuls. Utöver denna grundfunktion samlar den även in information om rytmstörningar. Implanterbar defibrillator (ICD) är en pacemaker som kan defibrillera en allvarlig kammararytmi och sålunda förhindra plötslig död. Sviktpacemaker (CRT) är en pacemaker som används för behandling av systolisk hjärtsvikt hos patienter med betydande dyssynkroni, främst på grund av LBBB.

Kranskärslssjukdom

Kranskärslssjukdom är fortfarande en vanlig dödsorsak. Förståelsen för sjukdomens patogenes och utveck-

lingen av dess behandling har varit viktiga orsaker till att dödligheten i arbetsför ålder har minskat över 80 procent sedan 1970-talet. Defibrillatorer, bypassoperationer, ballongvidgning, trombolysbehandling och effektiva trombocythämmare kan rädda livet på patienten vid en akut hjärtinfarkt.

Efter en hjärtinfarkt är statiner och aspirin de viktigaste läkemedlen för att förbättra prognosen. Vid statinbehandling är LDL-kolesterolet det terapeutiska målet, och patienter som inte tål statiner eller inte når tillräckligt låg LDL-nivå kan vara kandidater för ezetrol eller en PCSK9-hämmare. Vid stabil kranskärslsjukdom är läkemedelsbehandling och hälsosamma levnadsvanor de viktigaste åtgärderna sett ur prognostisk synvinkel. Ballongvidgning och bypassoperation behövs främst för att lindra symtom.

I diagnostiken är det kliniska arbetsprovet fortfarande en grundläggande undersökning, som ger värdefull information om patientens prognos. Arbetsprovet är dock oftast inte tillräckligt för att ställa diagnos. Datortomografi av kranskärlen är en utmärkt metod för att utesluta kranskärslsjukdom, och med den upptäcks även lindriga förträngningar utan hemodynamisk betydelse. Isotopundersökning av hjärtmuskeln perfusion avslöjar betydande förträngningar som leder till ischemi vid ansträngning. Angiografi med kontrastmedel görs främst på patienter som har så besvärande symtom att invasiv behandling av kärlförträngningar behövs.

Hjärtsvikt, klaffsjukdomar och ekokardiografi

Kranskärslsjukdom är vid sidan om hypertoni den vanligaste orsaken till hjärtsvikt. Hjärtsvikt är ett symtom där orsaken alltid måste utredas. Ekokardiografi är kardiologens viktigaste redskap för att diagnostisera hjärtsvikt och för att utreda den bakomliggande orsaken. Med ekokardiografi kan man utreda om det är fråga om systolisk eller diastolisk hjärtsvikt, vilket har betydelse för medicineringen. Vid systolisk hjärtsvikt är det viktigt att påbörja prognosförbättrande mediciner, ju tidigare desto bättre. Vid diastolisk hjärtsvikt har man länge enbart kunnat lindra symtomen med

diuretika, men nyligen har SGLT2-hämmare visat sig förbättra prognosen även hos patienter med diastolisk hjärtsvikt. Även om SGLT2-hämmarna ursprungligen var avsedda för behandling av typ 2-diabetes, har de blivit viktiga hjärtmediciner.

Om hjärtsvikt beror på klaffsjukdom behövs ett klaffingrepp. Aortastenosen och mitralisinsufficiens är de vanligaste klaffsjukdomarna. Diagnostiken sker med ekokardiografi, ofta på grund av ett biljud. Klaffsjukdomar kan botas enbart med invasiv behandling, och insättning av en klaffprotes vid öppen kirurgi har varit standardbehandlingen. Nu för tiden kan äldre patienter och andra med förhöjd operationsrisk behandlas med ett kateteringrepp. Vid aortastenosen är kateterbehandling numera i själva verket vanligare än öppen kirurgi. Bioprosen förs in i den förträngda aortaklaffen via femoralartären. Kardiologer och hjärtkirurger gör ingreppet tillsammans.

Kardiomyopatier och amyloidos

Sjukdomar i själva hjärtmuskeln är ganska sällsynta orsaker till hjärtsvikt. Det kan vara fråga om kardiomyopatier, såsom hypertrofisk och dilaterad kardiomyopati, som ofta är nedärvda. Med hjälp av gendiagnostik kan man upptäcka friska släktingar som bär på en patogen mutation och som då följs regelbundet.

Hjärtat kan även angripas i samband med systemsjukdomar, till exempel vid amyloidos, där inlagring av amyloidfibriller i hjärtmuskeln leder till hjärtsymtom. Misstanke om amyloidos väcks oftast när man vid ekokardiografi ser förtjockade hjärtmuskelväggar. Amyloiden består vanligen av ett monoklonalt protein eller av transtyrelin. Tidig diagnostik och nya mediciner har förbättrat prognosen.

Minna Kylmälä

Referenser

1. Läkarförbundets register 19.10.2021.
2. Registeruppgifter 31.12.2018 från Institutet för hälsa och välfärd.

Akuta koronarsyndrom – förr och nu

MAGNUS LINDROOS

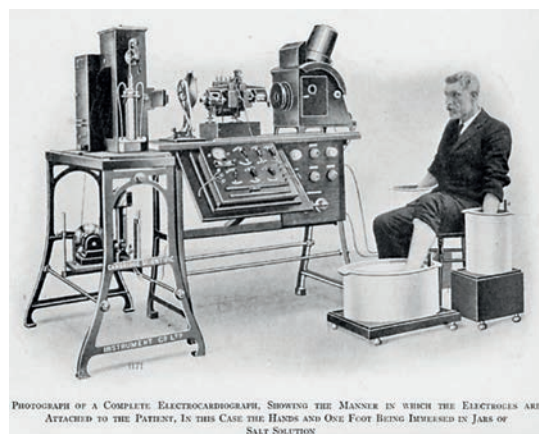
Medicinen som kunskapsgren är relativt ny. På 1600-talet upptäckte Harvey blodomloppet och pulsens egendomliga tickande fick en förklaring. Kunskapen om kranskärlens funktion är av nyare datum, och EKG togs i bruk i början av 1900-talet (figur 1). Holländaren Einthoven konstaterade att det vi kallar koppling II utgör summan av koppling I och III. Han erhöll Nobelpriset 1924 för tillämpningen av spegelgalvanometern inom EKG. Instrumentet var egentligen avsett att registrera de svaga signaler som passerat genom de nya atlantkablarna.

Einthoven konstaterade att kontakten med huden måste vara mycket god (stor yta, armarna och vänster ben nedsänkta i saltlösning), eftersom den svaga elektriska signalen av millivoltklass matades rakt in i en spegelgalvanometer och registrerades på en ljuskänslig förbiglidande filmremsa. Under 1930-talet utvecklades förstärkartekniken och dagens 12 (rentav 14) kopplingar kunde införas. EKG kunde tas i samband med ett hembesök om patienten var svårt sjuk. Efter arbetsdagen fördes dagens registreringar till en fotoaffär för att framkallas och sedermera analyseras (1). Detta förfarande är inte precis kompatibelt med behandling av akuta hjärtproblem.

Tidigare utvecklades ny teknik primärt för destruktion och krigföring. Medicinsk och annan civil nytta kom oftast som biprodukter - förhoppningsvis har mänskligheten mognat på denna punkt. Även elektriciteten väckte tillbörligt intresse först i och med konstruktionen av den elektriska stolen för cirka ett sekel sedan. Här utbröt en akademisk strid mellan konkurrenterna Edison och Westinghouse. Edison var en vän av likström men ogillade egentligen hela idén, varför han rekommenderade sin konkurrent Westinghouse, som representerade växelströmsteknik (2).

SKRIBENTEN

Magnus Lindroos, MKD, specialist i inre medicin och kardiologi, överläkare emeritus (2006–2015) vid koronarinterventionsenheten, Karolinska Universitetssjukhuset, Sverige

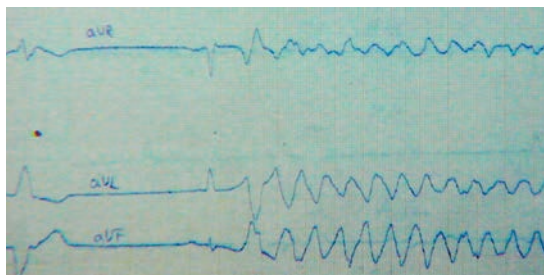


Figur 1. EKG enligt Einthoven i början av 1900-talet. EKG registrerades av en spegelgalvanometer på en rörlig ljuskänslig film, som senare framkallades.

Begreppen förmaksflimmer och kammarflimmer myntades redan för över hundra år sedan. Man hade iakttagit att kort efter att livet hade flytt kunde hjärtkamrarna ha ett egendomligt kaotiskt rörelsemönster, medan förmaken mestadels fungerade normalt (figur 2). Det motsatta kunde också förekomma, men mera sällan (2).

Är kammarflimmer något som enbart drabbar offer för elektriska stötar? Längre tänkte man så, men krig pågick i världen, olyckor var vanliga och det godtogs i allmänhet att det var farligt att jobba med elektricitet.

Kammarflimmer som komplikation till hjärtinfarkt och till och med enbart utbredd myokardischemi noterades under 1950-talet. De första CCU-avdelningarna (Coronary Care Unit) öppnade senare samma årtionde.



Figur 2. EKG-registrering, där kammarflimmer uppkommer mitt i allt.

Grundidén var att snabbt kunna defibrillera ett akut kammarflimmer, och det började dyka upp patienter som överlevt vårdepisoder med kammarflimmer. Här kan också nämnas att de första defibrillatorerna faktiskt fungerade med växelström (från vägguttaget), som dock är känd för att snarare förorsaka rytmproblem. Vid defibrillation övergick man på 1960-talet emellertid till likström (DC), som man därefter hållit fast vid, undantaget en mindre modifikation (bifasisk impuls) vid millennieskiftet. Övergången till DC initierades av Bernhard Lown (känd som grundare av IPPNW - Läkare mot kärnvapen), och tillsammans med Jevgenij Tjazov från Sovjetunionen mottog han Nobels fredspris 1985, mitt i det kalla kriget. – Vidare kan här tilläggas att Lown och Tjazov vid ett tidigare möte 1981 tillsammans hade återupplivat en närvarande och därefter yttrat de bevingade orden: alla läkare har samma mål för ögonen, oberoende av nationalitet (figur 3).



Figur 3. Lown och Tjazov efter den överraskande återupplivningen vid mötet 1981.

Respekten för defibrillering var stor. Skribenten drar sig till minnes en händelse i juni 1977, när en ung sommarvikarie vid ett elverk 30–40 kilometer från Vasa drabbades av en transformatorolycka och blev medvetslös. Vid

ankomsten till akutpolikliniken i Vasa hade han kammarflimmer, som det dessvärre inte längre var möjligt att häva, utan patienten avled. – Handels- och industriministeriet (numera Arbets- och näringsministeriet) reagerade på händelsen, kontaktade sjukhuset och frågade klart och tydligt om en snabbt insatt upprepade elstöt, alltså defibrillation, kunde ha varit till nytta.

Ministeriet gjorde ett lovvärt initiativ att vid potentiellt farliga arbetsplatser placera ut defibrillatorer och utbilda personal i användningen, eftersom användarna dels hade viss kompetens på området, dels knappast kunde göra ytterligare skada. Vid den tiden omkom cirka 20 elektriker per år i vårt land efter att ha drabbats av växelströmsstötter på arbetsplatsen och trots att inhemska defibrillatorer (DC) fanns att tillgå. Den lovvärda idén stötte något överraskande på kompakt motstånd från den medicinska professionen, som inte kunde tänka sig att frigöra starka elstötter (upp till 5 000 V) för användning utanför sjukhusmiljö, inte ens i ambulans. – O tempora, o mores, för att citera Cicero.

Gå in på defi.fi och kolla var din närmaste ”hjärtstartare” finns! Apparaterna ger själva tydliga instruktioner och är lätta att använda. Gå en kurs i återupplivning! Från våra sjukhus hemförlovas allt fler välmående infarktpatienter som haft kammarflimmer i initialskedet, men som räddats av rådiga lekmän.

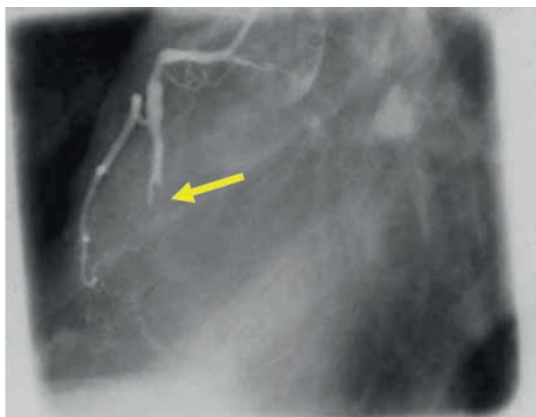
CCU-vården präglades många årtionden av en kamp mot ”varningsarytmier”, det vill säga kammarextraslag som man ibland kunde iaktta innan ett kammarflimmer uppträdde. Denna kamp visade sig dock vara fruktlös: måhända dämpade ivrig farmakologisk behandling dessa varningsarytmier men till priset av en ökad totalmortalitet (CAST-studien) (3). Man hade ännu på 1980-talet rejäl respekt för nitroglycerin och betablockare, vilka nuförtiden hör till rutinbehandlingen vid akuta ischemiska hjärtproblem. Man visste dock att genomgången kammarflimmer vid hjärtinfarkt, trots adekvat behandling, hade försämrade prognos (4).

Det är intressant att notera den totala avsaknad av patofysiologisk kunskap om händelseförloppet vid ischemiska hjärtproblem som länge förelåg. Till och med terminologin och språkbruket har tagit kulturellt intryck av detta. Facktermerna ”kranskärslssjukdom” och ”hjärtinfarkt” börjar nå ut till allmänheten, men exempelvis i Sverige lider man obekymrat av ”kärlekkramp” medan man i Finland drabbas av en ”blodpropp i hjärtat”.

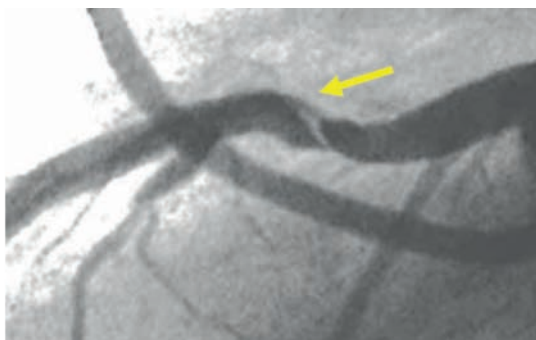
Vi lärde oss redan på 1980- och 1990-talet om kranskärslsjukdomens riskfaktorer och hur sekundärprofylaxen ska skötas. 4S-studien (gjord i Finland) bevisade slutligen den otvetydigt positiva effekten av statinbehandling för denna patientgrupp (5). Statinernas roll är säkerställd, medan lipidernas roll fortfarande är något oklar.

Intressant nog var koronarangiografi strängt kontraindicerad vid hjärtinfarkt eller misstanke om hjärtinfarkt så sent som på 1980-talet. Detta hindrade oss därmed att inhämta kunskap om hur ett akut koronarsyndrom egentligen beter sig.

Termen "akut koronarsyndrom" myntades som samlingsnamn för alla instabila ischemiska akuta hjärtproblem som uppträder utan klar korrelation till fysisk ansträngning. Här kan det nämnas att stabil långvarig angina pectoris med något så när orörlig smärtröskel som regel har rätt god prognos.



Figur 4. Höger kranskärl, trombotiskt och totalt ockluderat i sitt mittparti (pil). Bilden är från 1990-talet, kontrasten avtecknas i vitt.



Figur 5. Patologisk förändring i kärlväggen utan att kärlet direkt är trångt (pil). Patienten har NSTEMI. Om inget görs, är risken stor att stället ockluderar med en stor infarkt som resultat. PCI med stentning gjordes och patienten mår därefter bra.

EKG har alltid varit en avgörande undersökning. Efter ankomst till sjukhus tas dessutom myokardskademarkörer (troponin, CK-MBm) för en helhetsbedömning. Akuta koronarsyndrom indelas i fall med ST-förhöjning (STEMI) och utan ST-förhöjning (non-STEMI, NSTEMI, tidigare även kallad non-Q-AMI). De sistnämnda kan ha ST-sänkning eller normalt EKG, varvid det ibland inträffar att smärtan är helt extrakardiell, om myokardskademarkörerna är normala.

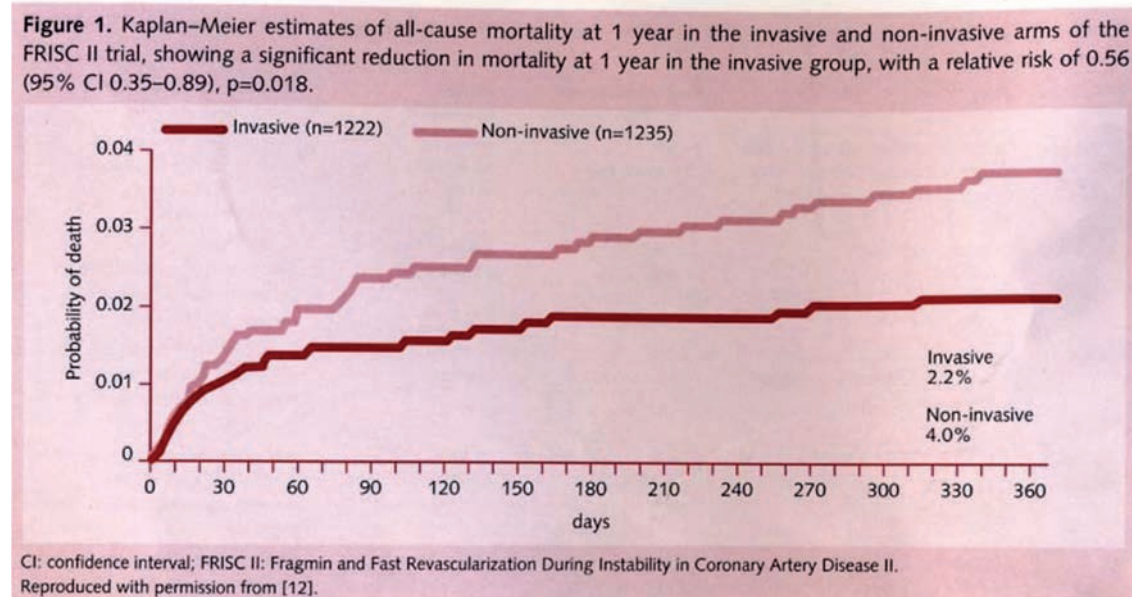
Intressant nog har EKG, trots sin aktningsvärda ålder, närmast befast sin avgörande betydelse inom diagnostiken av akuta koronarsyndrom. Det kan också nämnas att även koppling aVR, som i normala fall inte tilldrar sig större intresse, nu har upplevt en renässans (6).

Småningom blev dock intrycken klarare, närmast genom analys av de terapiförsök med olika modaliteter som genomfördes. Koronarangiografi måste utföras omedelbart vid ST-förhöjningsinfarkt eller om det kliniska tillståndet kräver det. Om inte symtomet är helt extrakardiellt, hittar man vid koronarangiografi nästan alltid en angiografisk förklaring: Spasmteorin kan ibland verifieras, trombosteorin likaså om man ser tromber. Ett kärl kan vara helt ockluderat och möjligen fyllas i retrograd riktning via kollateralkärl (figur 4 och 5).

Från och med början av 1990-talet blev det allt vanligare att göra koronarangiografi på patienter med akut koronarsyndrom. Även i litteraturen noterades det att aktiv behandling med ballongvidgning sparar liv och lidande. - Förutom ballongvidgning bör som regel stent sättas in, nu för tiden gärna en stent försedd med läkemedel ("DES"). Aktiv behandling sparar liv även för NSTEMI-patienter (figur 6), men speciellt för patienter med smärta eller ST-höjning är det bråttom.

Åtgärden görs oftast via a.radialis och patienten bör som regel må bra efteråt och kan då hemförlovas efter 1-3 dagar. Eventuell sjukskrivning är kort i okomplicerade fall.

Sekundärprofylax är extremt viktig och bör påbörjas redan under den akuta sjukhusvistelsen. Det finns det redan nu hyfsat med data om. Vi vet exempelvis att mortaliteten bland rökare med hjärtinfarkt som fortsätter röka är dubbelt så hög som bland rökare med hjärtinfarkt som slutar röka. Även acetylsalicylsyra, andra perorala trombocythämmare, betablockerare, statiner och efter övervägande även ACE-hämmare har en prognosförbättrande inverkan.



Figur 6. NSTEMI-patienter behandlade konservativt ("non-invasive") och aktivt ("invasive").

Mestadels noteras bara en signifikant "culprit"-lesion som stentas (i cirka 85 procent av fallen), och efter den första akuta åtgärden råder fullständig revaskularisering med god vänsterkammerfunktion. Patienten har i så fall en utmärkt prognos. Hen bör vara symptomfri utan nitroglycerinbehov och kan rätt snabbt övergå till normal livsföring efter en kort vistelse inom den kardiologiska specialistvården. Rätt ofta överförs vårdansvaret därefter till primärvården, vilket utgör ett riskmoment som bör förberedas väl med tanke på all nödvändig information som måste följas upp.

Inte sällan kvarstår emellertid en vänsterkammerskada, i vissa fall också hjärtsvikt och kvarvarande ischemiska områden i myokardiet med fortsatta hjärtsymtom, som kräver fortsatt handläggning, kanske förnyade revaskulariseringar, eventuellt också bypassoperation, om patientens livskvalitet har blivit lidande. Den kardiologiska enheten förväntas vid utskrivningen ge tydliga instruktioner om framtiden efter den akuta inläggningen och om möjligt ordna ett kontrollbesök. Hur kvarvarande problem bör handläggas efter att det akuta problemet är avklarat, är fortfarande föremål för ständig diskussion. Ibland förlängs den akuta åtgärden för att om möjligt åstadkomma fullständig revaskularisering. Detta kan rentav vara nödvän-

digt som livräddande åtgärd vid till exempel kardiogen chock, men det viktigaste är att kvarvarande problem inte glöms bort. Som regel är det också värt att ta en diskussion med det hjärtkirurgiska teamet, eftersom klassisk bypassoperation ibland kan ha förbluffande goda resultat i dessa extrema fall.

Vad är egentligen ett akut koronarsyndrom? Något överraskande brukar man klassificera det enligt EKG-fyndet: AKS med ST-förhöjningar (STEMI), AKS utan ST-förhöjningar (NSTEMI, uppvisar vanligen ST-sänkningar). I gruppen AKS utan EKG-förändringar finns en del helt extrakardiella besvär, åtminstone i de fall där nutida högkänsliga myokardskademarkörer (CK-MBm, troponin T och troponin I) är negativa.

År 1987 rapporterades resultaten från den så kallade ISIS2-studien: effekten additiv (7). Den visade klara positiva resultat av trombolys (streptokinas) och acetylsalisylsyra (ASA) vid STEMI; cirka 10 procents minskning av totalmortalitet för vardera läkemedlet och effekten var därtill tydligt additiv. Denna studie är kanske det tydligaste indirekta beviset för trombosmekanismens avgörande roll i hjärtinfarktens patofysiologi. Trombolysbehandling var rutin vid ST-förhöjningsinfarkt under många år efter detta.

Koronarangiografi bör i varje fall utföras så snabbt som möjligt, även om trombolys-

behandling redan givits (figur 7). Man brukar säga att invasiv revaskularisering är att föredra, om ett invasivt center med PCI-beredskap finns inom två timmars räckhåll. Största delen av Finlands befolkning bor gott och väl inom två timmars avstånd från ett hjärtlaboratorium, varför logistiken borde ordnas med tillgänglig service dygnet runt. – Det är visserligen inte alldeles lätt i ett delvis glest befolkat land som Finland och kräver samarbete mellan sjukhusen.

Problemet är inte enbart vårt. I till exempel de amerikanska storstäderna konkurrerar sjukhusen med varandra och även där finns det problem med lågvolymscentra. Utan att här nämna några siffror kan man säga att varje jourhavande operatör helst ska ha tillräcklig volym utan att för den skull behöva finnas till hands 24/7 mer än ungefär en vecka i månaden. – Totalt utförs årligen i vårt land drygt 30 000 koronarangiografier.

Problemet med plötslig död är fortfarande mycket stort och i de flesta fall rör det sig om hjärtstillestånd, mestadels ischemiskt betingat kammarflimmer. När man intervjuar nyanlända hjärtpatienter (eller deras efterlevande) kommer det oftast fram att ischemiska symtom förvisso förekommit tidigare men negligerats. Patientens egen fördröjning är nästan alltid den största komponenten och också på samma gång den svåraste att påverka. Allmänheten behöver informeras och inom vården bör vi undvika varje ytterligare fördröjning. – Här finns fortfarande mycket att göra.

Denna artikel innehåller rikliga med fakta av närmast historisk betydelse. Det finns stora mängder information om bland annat inflammationsmarkörer, vars praktiska betydelse dock än så länge är något oklar. Vår nutida praxis med prehospital akutsjukvård och koronarangiografi med anknytande åtgärder, har varit tämligen oförändrad detta millenium.

Den som vill ha en uppdaterad redogörelse om akuta koronarsyndrom rekommenderas

Summary

Acute coronary syndromes – past and present

Chest pain usually means that the heart is in danger. This is an old truth, but only over the past one hundred years we have been aware that the coronary circulation mostly is the culprit. Myocardial infarction evolved as a diagnosis when ECG became clinical practice, and this happened as late as in the 1930's. Insufficient coronary circulation induces myocardial ischemia and chest pain. In mild cases, anginal pain is the only symptom, and nitroglycerin sublingually might be adequate treatment. In severe cases, myocardial infarction occurs, and the consequences can be catastrophic. ECG is still the diagnostic cornerstone together with clinical assessment and markers of myocardial damage (troponin, CK-MBm). Every patient with an acute coronary syndrome belongs to the emergency room of a hospital with capability of 24/7 diagnostic coronary angiography and necessary revascularization measures.



Figur 7. Aterom uthyvat med direktionell aterektomikateter i Vasa i maj 1999. Katetern ifråga används ej mera i kliniskt bruk men hörde till de metoder, som varit mycket lärorika.

ta del av Duodecims ”Käypä hoito” (7 och 8; rekommendation för god medicinsk praxis). Översättningen av den till svenska är tyvärr pausad av ekonomiska skäl, men återupptas förhoppningsvis snart.

Magnus Lindroos

magnus.lindroos@fimnet.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Laboratorieskötare Aina Åback, muntlig information 1980-talet. Elektroteknisk handbok. Band 1. Natur och Kultur, Stockholm 1941
2. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators: Preliminary Report: Effect of Encainide and Flecainide on Mortality in a Randomized Trial of Arrhythmia Suppression after Myocardial Infarction. The New England Journal of Medicine 321, 6, 406–412, 1989.
3. Lindroos M, Nikus K. Kammarflimmer vid hjärtinfarkt. Finska Läkaresällskapets Handlingar 1990; 134: 40–48.
4. Strandberg T. Yhä voimissaan – statiinihoito täyttää 30 vuotta. Suom Lääkäril 2017;72:1283-8.
5. Nikus K, Eskola M: Electrocardiogram patterns in acute left main coronary artery occlusion. Journal of Electrocardiology 41, 6, 626-629, 2008.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988;II:349-360. kht00114 (mata in denna kod i webbläsarens sökfält).hoi04058.

Diagnostik av kronisk kranskärslsjukdom

JUHA SINISALO OCH PASI KARJALAINEN

Bedömningen av kronisk kranskärslsjukdom börjar med anamnesen. Patientens ålder, kön, klassiska riskfaktorer för ateroskleros, andra manifestationer av ateroskleros, njursjukdom och hur typiska patientens symtom är bör beaktas vid bedömning av a priori sannolikheten för sjukdomen. Vid den kliniska undersökningen ska eventuella klaffel och fynd som tyder på ateroskleros uppmärksammas, liksom andra eventuella sjukdomar som kan orsaka samma symtom. Grundläggande undersökningar inkluderar också EKG, laboratorieprover och ekokardiografi. Läkemedelsbehandlingen bör optimeras med hänsyn till de ovannämnda riskfaktorerna. Ytterligare undersökningar bör övervägas för patienter som har symtom trots läkemedelsbehandling, likaså för högriskpatienter med kranskärslsjukdom.

Arbetsprov är väl lämpat för att bedöma symtombilden (vid vilken belastning andfåddhet, bröstsmärta eller arytmier uppträder), prestationsförmågan och blodtryckssvaret, men det är svårt att utesluta eller bekräfta kranskärslsjukdom med arbetsprov. Med datortomografi (DT) av kranskärlen kan kranskärslsjukdom uteslutas, men vid långt framskriden sjukdom är informationsvärdet obetydligt. DT är lämplig för patienter under 70 år som inte har många riskfaktorer för ateroskleros. Myokardskintigrafi (isotopavbildning) kan visa om patienten har ischemi, men undersökningen kan inte utesluta kranskärslsjukdom. Skintigrafi är lämplig för personer över 70 år och för patienter med känd kranskärslsjukdom eller vid många riskfaktorer. Koronarangiografi lämpar sig för patienter med typiska angina pectoris-symtom när ballongvidgning av kranskärlen eller bypassoperation övervägs. Multisjuka och mycket gamla patienter har inte alltid nytta av bildundersökningar, och bra läkemedelsbehandling lindrar symtomen tillräckligt mycket.

Kronisk kranskärslsjukdom utvecklas vanligtvis under flera år eller flera decennier. Den kan vara symtomfri i långa tider. När symtom uppstår beror de antingen på att den aterosklerotiska sjukdomen har blivit akut (akut koronart syndrom) eller på att en förträngning långsamt har gjort att kransartärskärlat blir trängre så att blodflödet till sist av-

sevärt försämras. Kronisk kranskärslsjukdom kännetecknas av bröstsmärta, andfåddhet eller hjärtsvikt. En del patienter är asymtomatiska, och då kan den första hjärthändelsen vara plötslig död.

När en patient söker vård för dessa symtom är målet att avgöra om kranskärslsjukdom är orsaken eller inte, att bedöma sjukdomens svårighetsgrad och prognos och att överväga vilken behandling som krävs.

SKRIBENTERNA

Juha Sinisalo, MKD, specialist i inre medicin och kardiologi, professor i kardiologi, avdelningsöverläkare, Hjärt- och lungcentrum, Helsingfors universitetssjukhus och Helsingfors universitet

Pasi Karjalainen, MKD, specialist i inre medicin och kardiologi, docent i kardiologi, avdelningsöverläkare, Hjärt- och lungcentrum, Helsingfors universitetssjukhus

Anamnes

Anamnesen är fortfarande viktig för att bedöma sjukdomens art och svårighetsgrad. Med en noggrann anamnes är det möjligt att till och med mycket exakt bestämma sannolikheten för kranskärslsjukdom. Ett stort antal klassiska riskfaktorer för ateroskleros (högt blodtryck, högt kolesterol, rökning, diabetes och släktbelastning) och typiska symtom talar för signifikant kranskärslsjukdom. Symtombilden vid typisk kranskärslsjukdom uppfyller

följande tre kriterier: 1) en känsla av tyngd eller tryck på framsidan av bröstet, halsen, hakan, axlarna eller armarna, 2) symtomen uppträder vid ansträngning och 3) symtomen försvinner inom fem minuter med vila eller intag av nitroglycerin. Atypisk angina pectoris uppfyller endast två av dessa kriterier. Om endast ett av kriterierna uppfylls är det inte fråga om kranskärlsbetingad bröstsmärta (tabell 1). Om symtombilden påminner om instabil angina pectoris (snabbt tilltagande symtom, smärta i vila och duration längre än 20 minuter), ska patienten hänvisas till en akutmottagning på sjukhus med misstanke om akut koronart syndrom. Ett eventuellt samband mellan bröstsmärta och arytmier bör också klarläggas, eftersom exempelvis extrasystolier kan orsaka kortvariga smärtförmimmelser hos en del patienter.

Tabell 1. Klassificering av bröstsmärta

Typisk	Symtomet har alla tre typiska drag: • Smärta eller obehag i bröstet som pågår mindre än 10 minuter. • Symtomet uppträder vid fysisk ansträngning eller stark sinnesrörelse. • Symtomet lindras inom 5 minuter av vila eller intag av nitrater.
Atypisk	Symtomet har två typiska drag.
Annan smärta	Symtomet har bara ett eller inga typiska drag.

Klinisk undersökning

Vid undersökning av en patient med kranskärlssjukdom ska klaffsjukdomar uppmärksammas, likaså andra fynd som tyder på ateroskleros: de perifera pulserna bör palperas och halsartärerna auskulteras. Högt blodtryck kan också orsaka bröstsmärta. Kranskärlssjukdom kan förvärras av till exempel diabetes, sköldkörtelsjukdom eller njursjukdom. De symtom som patienten upplever kan också bero på muskuloskeletala eller gastroenterologiska sjukdomar eller på lungsjukdomar, och de bör beaktas när man gör status.

Andra undersökningar

Omfattande laboratorieprover är inte till någon nytta för en patient med kranskärlssjukdom. Det räcker med att undersöka blodstatus, glukos, HbA1c, njurfunktion och lipidprofil. Om det finns misstanke om dysfunktion i sköldkörteln ingår tyreoidprov i testarsenalen. Vid misstanke om instabil angina pectoris ska självfallet troponinhalten bestämmas. Mätning av koncentrationen av natriuretisk peptid (ProBNP) är ofta användbar vid misstänkt hjärtsvikt.

Vilo-EKG hör till standardundersökningarna. Det ger en fingervisning om en tidigare hjärtinfarkt, en breddning av QRS-komplexet kan tala för kardiomyopati och observerade arytmier kan också vara en del av symtombilden. Ett 24 timmars EKG kan vara till hjälp för att försöka utreda bröstsmärtor som inte är ansträngningsrelaterade. Problemet är dock att förändringar som tyder på ischemi är ganska vanliga på 24 timmars EKG hos kvinnor,

Tabell 2. A priori sannolikhet för signifikant kranskärlssjukdom i procent.

	Typisk		Atypisk		Inte Angina		Dyspne	
Ålder	Man	Kvinna	Man	Kvinna	Man	Kvinna	Man	Kvinna
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Mörkgrönt område = Årlig risk för hjärtinfarkt är > 1%.

Ytterligare undersökningar bör övervägas.

Tabellen modifierad efter Eur Heart J. 2020 14 Jan; 41 (3): 407–477.

och de korrelerar inte med exempelvis fynd vid arbetsprov. Dessutom har behandlingsresultaten för asymtomatisk ischemi varit rätt blygsamma (1).

Ekokardiografi hör till standardundersökningarna för en patient med kranskärslssjukdom och undersökningen bör göras senast när diagnosen bekräftas. Tillgången till ekokardiografi är dock ett problem eftersom behovet är större än kapaciteten. Ekokardiografi kan användas för att bestämma vänsterkammarens funktion, anatomiska avvikelser (såsom förtjockade väggar), regionala rörelsestörningar och klaffel. Vänsterkammarens diastoliska funktion försämras ofta i ett tidigt stadium av kranskärslssjukdomen och kan också vara en indikator på mikrovaskulär sjukdom (2).

Thoraxröntgen ger knappast någon ytterligare information vid kranskärslssjukdom, men kan vara till hjälp för att utesluta exempelvis lungsjukdomar.

Hur bedömer jag om en patient har signifikant kranskärslssjukdom eller inte?

Baserat på ovanstående anamnes bedöms a priori sannolikheten för kranskärslssjukdom. Sannolikheten påverkas av patientens ålder, kön och symtombild. (Se tabell 2.) Om patientens symtombild är typisk för kranskärslssjukdom är a priori sannolikheten för kranskärslssjukdom högre än om symtomen är atypiska eller inte alls stämmer in på kranskärslssjukdom. Dyspné kan vara ett tecken på kranskärslssjukdom hos män över 50 år, men hos kvinnor är orsaken ofta någon annan. Tabell 2 har sammanställts utifrån flera publikationer, där olika anatomiska (koronarangiografi och DT av kranskärlden) och funktionella (skintigrafi av kranskärlden, positronemissionstomografi (PET), stressekokardiografi och magnetkameraundersökning) metoder har använts för att bedöma förträngningen. Om sannolikheten för kranskärslssjukdom med förträngningar är större än 15 procent anses det vara värt att göra ytterligare undersökningar (= mörkgrönt område). Denna procentgräns grundar sig på antagandet att risken för hjärtinfarkt på årsbasis i detta fall är högre än en procent, det vill säga att fler än en av 100 personer får hjärtinfarkt under uppföljning i ett år. Tabellen kan med fördel användas för att bedöma behovet av ytterligare undersökningar. Vi rekommenderar att tabellen hängs upp på väggen i mottagningsrummet hos varje kollega som träffar patienter

med kranskärslssjukdom. Patienten bör dock remitteras för vidare undersökning med låg tröskel om hen har flera klassiska riskfaktorer för ateroskleros, ateroskleros någon annanstans, nydebuterad hjärtsvikt eller en lokal rörelsestörning som ses vid ekokardiografi.

Innan remiss för ytterligare undersökningar bör läkemedelsbehandlingen optimeras med hänsyn till de klassiska riskfaktorerna. Högt blodtryck ökar risken för arytmier och kan i sig orsaka bröstsmärtor. Högt kolesterol och diabetes påskyndar utvecklingen av ateroskleros och båda bör behandlas adekvat. Kalciumhämmare minskar artärspasmer och betablockerare minskar bröstsmärta. Nitroglycerin lindrar symtomen.

Arbetsprov

Tillgängligheten till arbetsprov är mycket god i Finland, och undersökningen har använts i många år vid diagnostik av kranskärslssjukdom. Dess träffsäkerhet vid diagnos av kranskärslssjukdom är dock betydligt sämre än funktionella eller anatomiska kranskärslundersökningar (3). Arbetsprovet kan bara bekräfta signifikant kranskärslssjukdom när a priori sannolikheten också annars talar för sjukdomen eller utesluta den när sannolikheten är mycket låg. Arbetsprov bör därför inte längre användas för diagnostik av kranskärslssjukdom. Provet är fortfarande användbart för att bestämma prestationsförmåga, samband mellan symtombild och ansträngning, uppkomst av arytmier, blodtryckssvar och läkemedelsrespons.

Om en patient alltså misstänks ha kranskärslssjukdom med signifikanta förträngningar som anses kräva invasiv behandling, är det bäst att remittera patienten till funktionell eller anatomisk kranskärslundersökning. Om man å andra sidan vill försäkra sig om effekten av läkemedelsbehandling (av kranskärslssymtom, arytmier eller blodtryckssvar), kan det göras tillförlitligt med arbetsprov.

Den gamla vanan att säga "Ni har inte kranskärslssjukdom" efter ett lyckat arbetsprov är det bäst att glömma. Däremot kan man säga till patienten att prestationsförmågan är god, men att lindrig åderförkalkning inte kan uteslutas. Om patienten har klassiska riskfaktorer bör de av prognostiska skäl behandlas effektivt.

Datortomografi av kranskärlden

Kranskärslssjukdom kan diagnostiseras icke-invasivt med datortomografi av kranskärlden

(DT). Undersökningen visar kranskärlens anatomi, och förutom förträngningar syns också ateroskleros. Det kan vara ett tecken på särskilt hög risk för artärsjukdom och bör beaktas när man ställer upp mål för behandlingen av riskfaktorer. DT av kranskärlen lämpar sig extra väl för att utesluta kranskärlssjukdom med förträngningar när a priori sannolikheten för sjukdomen är låg och bra bildkvalitet sannolikt kan uppnås (4).

Undersökningen rekommenderas inte för att upptäcka kranskärlsförträngningar hos patienter med tidigare konstaterad kranskärlssjukdom, inte heller om god bildkvalitet är osannolik på grund av oregelbunden hjärtrytm (exempelvis flimmer) eller riklig kranskärlsförkalkning.

Att tolka en DT-undersökning av kranskärlen kräver skicklighet av läkaren. DT-fynd kan leda till onödiga ytterligare undersökningar av patienter med känd kranskärlssjukdom eller rikligt med förkalkning i kranskärlen. Detsamma gäller när bildkvaliteten är dålig. Rikligt med kalk i kranskärlen kan orsaka falskt positiva fynd. Kranskärlsförkalkning är nog så vanlig hos personer över 65 år (66 procent av män, 47 procent av kvinnor), och den kliniska signifikansen av DT-fynd i denna åldersgrupp är mindre än hos yngre.

Normal kranskärlsanatomi vid DT förutsätter låg risk för död och kranskärlshändelser. Tecken på hög risk är förträngning i huvudstammen, kranskärlssjukdom i tre kärl och förträngning i första delen av den nedåtgående grenen av vänster kranskärl. Högriskfynd är indikation för koronarangiografi. Patienter som diagnostiserats med kranskärlssjukdom med förträngningar bör sättas på prognosförbättrande läkemedelsbehandling.

Före revaskularisering bör den hemodynamiska signifikansen (ischemi) av måttlig förträngning (50–70 procent) i allmänhet klargöras genom antingen icke-invasiv undersökning eller intrakoronar tryckmätning.

Undersökningen utsätter patienten för strålning (0,5–1,5 mSv, vilket motsvarar cirka en tredjedel av bakgrundsstrålningen). Följaktligen är det viktigt att undvika onödiga undersökningar.

Myokardskintigrafi med belastning

Datortomografi av kranskärlen visar anatomiska förträngningar, men det går inte att med säkerhet säga om de orsakar ischemi. Skintigrafi kan däremot bekräfta om patienten har en förträngning som begränsar blodflödet.

Undersökningen visar blodcirkulationens funktionella tillstånd. Skintigrafi kan inte utesluta kranskärlssjukdom, men en patient med normalt avbildningsfynd har god prognos.

Vanligtvis utförs undersökningen under belastning antingen med cykel eller med läkemedel. Under maximal belastning injiceras patienten vanligtvis med radioaktivt teknetium, som upptas av hjärtmuskeln i förhållande till blodflödet. Om blodflödet alltså begränsas av en kranskärlsförträngning, ansamlas mindre mängd spårämne i dess försörjningsområde, och området strålar mindre under avbildningen. Fördelningen av spårämnet registreras efter belastningen med en gammakamera.

Skintigrafi används på patienter som sannolikt har kranskärlssjukdom och som DT kan ge ett falskt positivt fynd för. Arytmier kan avsevärt försämra bildkvaliteten vid DT, medan skintigrafi kan användas också i sådana fall. I praktiken används skintigrafi på patienter med redan känd kranskärlssjukdom, många riskfaktorer för ateroskleros eller ålder över 70 år.

Strålningsexponeringen är 3–6 mSv, vilket motsvarar 1–2 gånger mängden bakgrundsstrålning per år. När skintigrafi planeras bör därför patientens strålbekostnad beaktas.

Skintigrafi utförs på praktiskt taget alla centralsjukhus i Finland och tillgången till undersökningen är god, men användningen varierar från sjukhus till sjukhus.

DT av kranskärlen kan också kombineras med skintigrafi. Detta görs bäst med positronemissionstomografi (PET). Vid en PET-DT-undersökning görs först DT av kranskärlen, och om uttalande anatomiska förträngningar observeras fortsätter undersökningen genast med skintigrafi, ofta med radioaktivt vatten. Man får då under samma session information både om anatomin i kransartärerna och om ett eventuellt ischemiområde. Användningen av PET-DT är låg i hela landet.

Stressekokardiografi

Stressekokardiografi avslöjar reversibel rörelserubbning i hjärtväggen orsakad av ischemi. Dess sensitivitet vid diagnostik av kranskärlssjukdom med förträngningar är god (85 procent), likaså specificiteten (82 procent). Stressekokardiografi kan göras antingen med läkemedelsbelastning eller under fysisk ansträngning. Vid läkemedelsbelastning går man miste om information om hur fysisk ansträngning inverkar på symtom, blodtryck, pulssvar och prestationsförmåga. Läkemedelsbelastning görs vanligtvis med dobutamin, som hö-

jer hjärtfrekvensen samt ökar hjärtmuskelnets kontraktilitet och syreförbrukning.

Undersökningen kräver expertis av utföraren, men med nuvarande ultraljudsapparater är den diagnostisk för majoriteten av patienterna. Den ger också information om eventuella infarktströmen samt om hjärtats struktur och funktion. Måttlig eller utbredd ischemi är ett högriskfynd. Stressekardiografi är väl lämpad för att upptäcka kranskärlssjukdom hos patienter med hög a priori sannolikhet för sjukdomen. Metoden används inte i någon större utsträckning i Finland.

Koronarangiografi

Invasiv koronarangiografi (kontraströntgen av kranskärl) möjliggör noggrann anatomisk avbildning av kranskärlen. Dessutom kan den hemodynamiska betydelsen av en förträngning klarläggas till exempel genom undersökning med tryckledare. Det är den mest exakta undersökningen för att utröna om en patient har kranskärlssjukdom med förträngningar. Koronarangiografin kan dock vara normal trots att det finns ansamlingar av ateroskleros i kranskärlsväggen som kan orsaka hjärtinfarkt om de brister. Det är viktigt att skilja mellan kranskärlssjukdom med förträngningar och ateroskleros. Kontrastavbildning är ändå nödvändig för att avgöra om det finns sådana förträngningar i kranskärlen som lämpar sig för invasiv behandling (ballongvidgning eller bypassoperation).

Koronarangiografi bör göras om patienten har symtom trots optimal läkemedelsbehandling eller om icke-invasiva undersökningar (arbetsprov, DT av kranskärlen) visar fynd som försämrar prognosen.

Innan ingreppet bör betydelsen av eventuella fynd och behandlingsalternativ diskuteras med patienten och information om riskerna med ingreppet ges. De vanligaste komplikationerna vid koronarangiografi är hematoma på punkteringsstället, kontrastmedelsreaktioner, cerebrovaskulära störningar och hjärtinfarkt.

Om koronarangiografi visar helt rena kranskärl hos en symptomatisk patient kan möjligheten för mikrovaskulär sjukdom klarläggas genom mätning av kranskärlens flödesreserv (CFR, IMR).

Screening

Det avråds från diagnostiska undersökningar för screening för kranskärlssjukdom i en symptomfri population. Diagnostiska under-

sökningar och avbildning av kalkinlagring i kranskärlen gör att risken för en ischemisk händelse kan bedömas noggrannare, men hos asymtomatiska patienter minskar interventioner baserade på undersökningarna inte risken jämfört med interventioner baserade på kliniska riskfaktorer.

Att undersöka multisjuka eller mycket gamla patienter med olika apparater ger sällan positivt utfall. I dessa fall är det en bra idé att först pröva god läkemedelsbehandling som ofta lindrar symtomen. Då behövs egentligen inga ytterligare undersökningar.

Sammandrag

Kronisk kranskärlssjukdom behandlas huvudsakligen konservativt, med läkemedel. Oberoende om patienter med kranskärlssjukdom har symtom eller inte behöver de optimal läkemedelsbehandling som bromsar utvecklingen av sjukdomen och lindrar symtomen.

Om patienten har symtom trots behandling bör bildundersökningar övervägas. Arbetsprov är en bra undersökning för att klarlägga patientens symtombild vid ansträngning och för att optimera läkemedelsbehandlingen. Det är svårt att verifiera kranskärlssjukdom med arbetsprov. Datortomografi av kranskärlen kan användas för att utesluta kranskärlssjukdom hos patienter som är yngre än 70 år och har få riskfaktorer. Skintigrafi kan visa om kranskärlssjukdomen orsakar ischemi hos en patient. Det är en användbar undersökning för patienter som sannolikt har kranskärlssjukdom, särskilt för de som är äldre än 70 och de som har många riskfaktorer. Angiografi bör väljas för patienter vars kranskärlssjukdom beräknas kräva ballongvidgning eller bypassoperation.

Juha Sinisalo

juha.sinisalo@hus.fi

Bindningar: Föreläsare Astra-Zeneca, Amgen, Abbott och Bayer.

Pasi Karjalainen

pasi.karjalainen@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, Davies RF, Deanfield JE, Frishman W, Goldberg AD, MacCallum G, Ouyang P, Pepine CJ, Pratt CM, Sharaf B, Steingart R, Knatterud GL, Sopko G, Conti CR. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol* 1997;80:1395-1401.

-
2. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyanopoulos P, Popescu BA, Stefanidis A, Cosyns B, Monaghan M, Aakhus S, Edvardsen T, Flachskampf F, Galiuto L, Athanassopoulos G, Lancellotti P; 2014-2016 EACVI Scientific Documents Committee. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1191-1204.
 3. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322-3330.
 4. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset, Stefan Agewall, Kenneth Dickstein, Thor Edvardsen, Javier Escaned, Bernard J Gersh, Pavel Svitil, Martine Gilard, David Hasdai, Robert Hatala, Felix Mahfoud, Josep Masip, Claudio Muneretto, Marco Valgimigli, Stephan Achenbach, Jeroen J Bax, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477.
 5. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, Michos ED, Blaha MJ, Jones SR, Sharma G, Trost JC, Boden WE, Weintraub WS, Lima JAC, Blumenthal RS, Fuster V, Arbab-Zadeh A. Evaluation and Management of Patients with Stable Angina: Beyond the Ischemia Paradigm: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(19):2252.

Summary

Diagnosis of chronic coronary artery disease

For pre-test probability of obstructive chronic coronary artery disease, age, sex, classical risk factors, general atherosclerosis, kidney disease and nature of symptoms should be evaluated. ECG, basic laboratory values and an echocardiogram are relevant tools for the next step. If coronary artery disease is probable with optimal medical care, imaging should be considered.

A bicycle exercise test is useful for symptom evaluation, but not for diagnostic purposes. Coronary CT can be used for patients below 70 years. It excludes coronary artery disease. Nuclear imaging shows ischemic areas of the heart and is suitable for older patients or those with many risk factors. Coronary angiogram is for patients with typical angina and high probability for percutaneous intervention.

Invasiv versus konservativ behandling av kronisk kranskärslssjukdom

MIKKO SYVÄNNE

Vilken roll spelar invasiva ingrepp (angioplastik (PCI) och bypassoperation) vid modern behandling av kronisk kranskärslssjukdom? Det råder enighet om att livsstilsinterventioner och prognosförbättrande läkemedelsbehandling (statiner och andra lipidsänkande läkemedel, antitrombotisk behandling, ofta ACE-hämmare) alltid är en del av behandlingen av kranskärslssjukdom. Fram till nyligen har det också ansetts nödvändigt att behandla alla betydande förträngningar som orsakar utbredd ischemi invasivt, oavsett symtom. Nya forskningsrön utmanar tanken att "enbart" läkemedelsbehandling på något sätt skulle vara bristfällig. Nyligen bekräftade studien ISCHEMIA att god konservativ behandling ger ett lika gynnsamt resultat som en kombination av läkemedelsbehandling och invasiv behandling, när de irreversibla händelserna död och hjärtinfarkt används som kriterier. Symtomen fås också väl under kontroll – särskilt om de initialt är milda – när initial läkemedelsbehandling senare kompletteras med invasiv behandling hos de 20–40 procent av patienterna som behöver det. Vid de allvarligaste formerna av kranskärslssjukdom (förträngning av huvudgrenen i vänster kransartär och flerkärslssjukdom med skadad vänster kammare) förbättrar invasiv behandling dock prognosen. Så dessa fall måste upptäckas vid diagnostiken. Det har också framförts att nyttan av PCI skulle basera sig på enbart placeboeffekt. Naturligtvis behöver och bör inte pendeln svänga så kraftigt. När symtomen är typiska och avsevärt försämrar livskvaliteten kan läkemedelsbehandling och en invasiv approach tillämpas parallellt. I lindrigare fall är det säkert att inleda med läkemedelsbehandling och reservera invasiva undersökningar och behandlingar för patienter som utgående från symtomen behöver dem.

Den första bypassoperationen i Finland gjordes för drygt 50 år sedan. Världens första koronarangioplastik på människa utfördes 1977, och metoden infördes snart därefter också i Finland. Teknikerna för de båda invasiva behandlingarna har sedan dess utvecklats avsevärt med avseende på både hur väl de lyckas och hur säkra de är. Invasiv behandling kan erbjudas alla som behöver den, nästan oavsett ålder och övriga sjukdomar.

Också den konservativa behandlingen av kranskärslssjukdom har utvecklats. Betablock-

erare, nitrater och kalciumkanalblockerare kan effektivt lindra symtomen. Hälsosam livsstil, acetylsalicylsyra, statiner och andra lipidläkemedel, ACE-hämmare och andra behandlingar för högt blodtryck samt nyare diabetesläkemedel förbättrar prognosen för patienter med kranskärslssjukdom med upp till 80 procent (1).

Invasiv behandling lindrar utan tvekan angina pectorissymtom, ofta så mycket att de försvinner helt. Men om symtomen är måttligt kontrollerade: Bör man gå vidare med invasiv bedömning och behandling för att förbättra prognosen? Denna artikel begränsar sig till den kroniska – tidigare kallad stabila – formen av kranskärslssjukdom. Den akuta formen av sjukdomen (akut koronart syndrom) behandlas på annan plats i detta nummer (Lindroos). Jag tar inte heller upp valet av invasiv behandling, bypassoperation eller ballongvidgning.

SKRIBENTEN

Mikko Syväanne, MKD, Specialist i inre medicin och kardiologi, docent i inre medicin, professor h.c. Suomen Terveystalo, Eira läkarstation

Rekommendationen från 2018

De europeiska hjärtorganisationernas rekommendation för revaskularisering vid kronisk kranskärlssjukdom (2) presenteras i tabell 1. Redan ovan konstateras det att signifikanta symtom och lämplig anatomi för ett ingrepp är klara indikationer. Men vad förutsäger prognosen oavsett symtom?

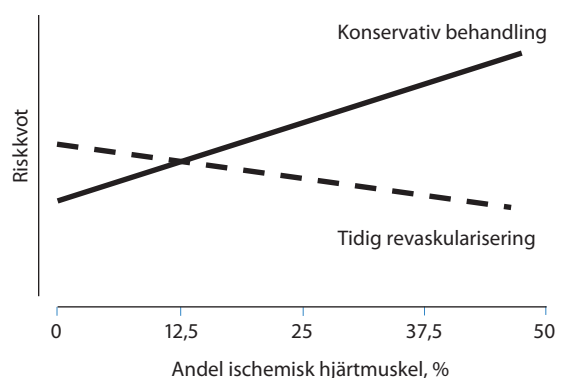
Förträngningar i huvudstammen av vänstra kransartären och i basen av den främre nedåttstigande grenen (LAD) är väletablerade indikationer för invasiv behandling. Evidensen från randomiserade studier är visserligen från 1970- och 1980-talen (3) och inga prognostiska jämförelser med modern konservativ behandling har gjorts.

Kranskärslssjukdom med förträngningar i flera kärl i kombination med minskad kontraktil kraft i vänster kammare är ett tillstånd, där invasiv behandling med avseende på prognosen överträffar också modern läkemedelsbehandling (4).

Varför ska man behandla ischemi?

Den europeiska behandlingsrekommendationen (2) ger starkt stöd (klass I), men utgående från mindre stark evidens (evidensgrad B), för invasiv behandling oavsett symtom om utbredd myokardischemi kan påvisas objektivt. I data från nästan 14 000 patienter uppskattades andelen ischemisk hjärtmuskel i vänster kammare med en isotopmetod. Om denna andel

var större än 15 procent, hade de som behandlades med bypassoperation eller ballongvidgning lägre dödsrisk än de som behandlades med konservativ behandling. En ischemiandel på mindre än tio procent förutsäger däremot att konservativ behandling är det bästa alternativet (5) (figur 1). Studien var dock en icke-randomiserad observationsstudie, vilket oundvikligen gör att eventuella felkällor kan ha påverkat resultatet. Enligt behandlingsrekommendationer och behandlingspraxis har en ischemiandel på över tio procent hittills varit en etablerad indikation för ingrepp.



Figur 1. Risk för dödsfall som funktion av andelen ischemisk hjärtmuskel. När andelen ischemi överstiger cirka tio procent verkar prognosen förbättras mer av revaskularisering än av konservativ behandling. Vid lindrigare ischemi eller om ischemi inte kan påvisas är risken lägre med konservativ behandling. Bearbetad efter referens 5. Resultatets praktiska betydelse kommenteras i texten.

Tabell 1. Europeisk behandlingsrekommendation 2018 för revaskularisering av hjärtmuskeln (2). Se texten angående forskningsevidens som har framkommit sedan rekommendationen publicerades, särskilt gällande indikationen ischemi. LAD, vänstra kransartären främre nedåttstigande gren; LVEF, vänstra kammarens ejektionsfraktion; FFR, fractional flow reserve, invasiv bedömning av förträngningens signifikans.

Målet med behandlingen	Kranskärslssjukdomens svårighetsgrad	Rekommendationsgrad	Evidensgrad
För att förbättra prognosen	Basal förträngning i vänster kransartär > 50 %	I	A
	Basal förträngning i LAD > 50 %	I	A
	2–3 kärslssjukdom och försämrad vänsterkammarfunktion (LVEF ≤ 35 %)	I	A
	Omfattande ischemi (> 10 % av vänster kammare) eller avvikande invasiv FFR	I	B
	Förträngning i den enda fungerande kransartären > 50 %	I	C
För att lindra symtomen	Signifikant kransartärsförträngning och aktivitetsförhindrande angina pectoris eller liknande symtom, när svaret på optimerad läkemedelsbehandling är otillräckligt	I	A

Objektivt belägg för ischemi kan också erhållas invasivt genom undersökning med tryckledare i samband med angiografi. En trycksensor appliceras på den distala sidan av förträngningen, och en annan sensor mäter trycket i aorta. Maximal vasodilatation åstadkoms med adenosin, och utgående från tryckskillnaden beräknas flödesreserven (fractional flow reserve, FFR) eller motsvarande storhet som återspeglar ischemi.

Ett litet FFR-värde som visar på djupare ischemi förutsäger nytta av invasiva ingrepp på samma sätt som isotopmetoden: vid lindrig eller ingen ischemi alls är konservativ behandling gynnsammare (6). Också detta resultat har erhållits med icke-randomiserat material. Dessutom användes ett sammansatt resultatmått (major adverse cardiac events, MACE) som mått på prognostisk nytta, där mer än hälften av komponenterna var revaskulariseringsprocedurer som visade sig vara nödvändiga under uppföljningen. Revaskularisering motverkade alltså behovet av revaskularisering. Till denna fråga återkommer vi senare.

Eller ska man?

Studien COURAGE (7) omfattade fler än 2 000 patienter med stabil symtomatisk angina pectoris, övertygande belägg på myokardischemi och signifikant kranskärslssjukdom på basis av angiografi. Alla patienter fick optimal livsstils- och läkemedelsbehandling (optimal medical therapy, OMT). Försökspersonerna randomiserades till fortsatt läkemedelsbehandling utan invasiv procedur eller till perkutan koronarangioplastik (percutaneous coronary intervention, PCI).

Vid en genomsnittlig uppföljning på 4,6 år var andelen patienter som avled eller hade hjärtinfarkt 19 procent i PCI-gruppen och 18,5 procent i gruppen med läkemedelsbehandling. Den uppenbara slutsatsen var att PCI-ingrepp som gjordes utöver god läkemedelsbehandling inte förlängde livet eller förhindrade hjärtinfarkter.

Resultatet överensstämmer med det man vet om att kranskärslssjukdom är en generaliserad sjukdom i hela kranskärssystemet och att den samlade utvecklingen av sjukdomen inte påverkas av ett ingrepp i ett högst några centimeter långt kärlsegment. Både fatala och icke-fatala hjärtinfarkter är i själva verket oftast resultatet av att en dittills asymtomatisk aterosklerotisk plack rupturerar och det bildas ett koagel vid bristningsstället.

Bristen på prognostisk nytta av PCI bekräftades av uppföljningen av data från COURAGE som sträckte sig som längst till 15 år (8).

En begränsning i COURAGE är att läkemedelsstenter ännu inte var i allmän användning vid tiden för studien. Alla kandidater för studien genomgick kranskärslsröntgen före randomiseringen, vilket kan ha eliminerat de patienter från studien som hade haft mest nytta av PCI.

Studien FAME 2 (9) omfattade knappt 900 patienter med kranskärslssjukdom i 1–3 kärl som lämpade sig för PCI och stabila symtom. Symtomen var mestadels milda eller måttliga. Försökspersonerna randomiserades till enbart OMT-behandling eller dessutom PCI, där alla förträngningar som utgående från FFR krävde behandling behandlades med andra generations läkemedelsstenter. En tredje grupp var de som inte krävde FFR-baserad invasiv terapi (registergrupp, OMT-behandling).

Studiens primära resultatmått var dödsfall, icke-fatal hjärtinfarkt eller oplanerad sjukhusbehandling och akut revaskularisering inom två år. Studien avslutades i förtid när en statistiskt signifikant skillnad uppnåddes för den primära slutpunkten, nämligen åtta procent i PCI-gruppen och tjugo procent i den konservativa gruppen. Denna skillnad förklarades dock helt och hållet av behovet av akuta revaskulariseringar (4 mot 16 procent). Det fanns inga skillnader mellan grupperna beträffande dödsfall (1,3 mot 1,8 procent) eller hjärtinfarkt (5,8 mot 6,8 procent).

Även om det primära resultatet av FAME 2 har ansetts stödja FFR-baserad PCI-behandling, kan man – som redan nämnts ovan – fråga sig hur relevant det är att motverka behovet av PCI med PCI när majoriteten ändå inte behöver ingreppet.

PCI – placebo?

Studien ORBITA (10), som jämförde PCI med "placebo-PCI", lyfte fram en intressant aspekt i diskussionen. Studien omfattade 200 patienter med kranskärslssjukdom med rätt milda symtom och förträngning i ett kärl konstaterad med angiografi. Vid ingreppet sederades patienterna och hörselintryck från ingreppet blockerades med hörlurar. I den aktiva gruppen utfördes PCI på sedvanligt sätt. I kontrollgruppen hölls patienterna sederade under placeboingreppet, som pågick minst 15 minuter tills katetern avlägsnades. Patienterna och den uppföljande personalen var blindade med avseende på procedurens riktiga natur.

Efter sex veckors uppföljning gjordes ett arbetsprov som utgjorde studiens huvudresultat och där inga skillnader sågs mellan grupperna. Det fanns inte heller någon statistiskt signifikant skillnad i symtom, även om det fanns fler numeriskt asymtomatiska eller nästan asymtomatiska i PCI-gruppen. I PCI-gruppen observerades objektivt sett mindre ischemi med isotopmetoden.

För en kliniker är det varken nytt eller förvånande att ett PCI-ingrepp har en placeboeffekt som kan vara betydande. Innan läkemedelsstent fanns, när restenos eller ärrbildning var vanlig i ett område som behandlats med ballong eller metallstent utan läkemedel, fick vissa patienter bra hjälp av ingreppet, men symtomen återkom efter några månader. Vid angiografi hände det dock att kärlen var öppna. Författarens minnesbild är att i synnerhet mindre typiska symtom tenderade att återkomma. Det inträffade något tidigare än sex månader efter ingreppet, som var den typiska tiden när restenos uppkom.

Men visade studien ORBITA att PCI-behandling av stabil kranskärslssjukdomen inte är något annat än en placeboeffekt? Nej, så var det ändå inte. För det första var studien liten, så den statistiska styrkan var kanske inte tillräcklig för att påvisa symtomatisk nytta. För det andra utfördes PCI-ingreppet utifrån en visuell bedömning, och enligt en undersökning med FFR var mer än en fjärdedel av ingreppen obefogade att döma av en efterhandsutvärdering, vilket ytterligare minskade studiens statistiska styrka. För det tredje hade en fjärdedel av patienterna under god läkemedelsbehandling initialt inga eller lindriga symtom före det randomiserade ingreppet. För det fjärde var uppföljningsperioden bara sex veckor, och efter det kan den första placeboeffekten ha försvunnit.

En betydande begränsning kan det också anses vara att förutom läkemedel som påverkar prognosen, fortsatte också effektiv symtomlindrande läkemedelsbehandling i båda grupperna med minst två, i genomsnitt tre sådana läkemedel. Således förblev en kliniskt signifikant fråga obesvarad: Klarar sig patienten med enbart prognospåverkande läkemedel efter PCI?

Studien ISCHEMIA

Forskarna bakom studien ISCHEMIA sökte svar på frågan om revaskularisering utförd på grund av myokardischemi, oavsett symtom, förbättrar prognosen, när prognosen avser de

irreversibla händelserna dödsfall och hjärtinfarkt (11).

ISCHEMIA var en huvudsakligen offentligt finansierad internationell multicenterstudie som omfattade fler än 5 000 försökspersoner. De hade kronisk kranskärslssjukdom med stabila symtom. En tredjedel hade varit symtomfria i minst fyra veckor när de togs in i studien, och en femtedel hade angina pectorisymtom dagligen eller varje vecka. Försökspersonerna hade objektivt påvisad myokardischemi, största delen baserat på bilddiagnostik såsom isotopperfusionsundersökning, och hos en minoritet baserat på typiska symtom och ett övertygande EKG-fynd vid arbetsprov. Vid de bilddiagnostiska undersökningarna krävdes det att ischemin omfattade minst tio procent av det vänstra kammarens myokard. Ischemin klassificerades som svår hos hälften av försökspersonerna och som måttlig hos 35 procent.

Alla försökspersoner fick adekvat livsstils- och läkemedelsbehandling (OMT) för kranskärslssjukdomen. Efter randomisering genomgick hälften av patienterna ett invasivt revaskulariseringsingrepp, enligt individuell bedömning PCI (74 procent) eller bypassoperation (26 procent), med siktet inställt på så fullständig revaskularisering som möjligt. Den andra hälften fortsatte med konservativ behandling.

Före randomiseringen gjordes kranskärslstomografi (DT) för att utesluta personer med signifikant basal förträngning i vänstra kransartären och personer som inte alls hade någon strukturell kranskärslssjukdom. I övrigt påverkades inte behandlingen av resultatet från DT-undersökningen. Svår systolisk dysfunktion i vänster kammare (ejektionsfraktion mindre än 35 procent), signifikant klinisk hjärtsvikt (NYHA III–IV) och svår njursvikt (eGFR mindre än 30 ml/min/1,73 m²) var också uteslutningskriterier.

Det som var nytt och signifikant med studieupplägget var att randomiseringen utfördes före den invasiva kontrastavbildningen. Man sökte således svar på en viktig fråga för klinikern: Är det motiverat att göra angiografi med efterföljande behandlingsåtgärder efter att man fått belägg för ischemi eller kan man först utan risk följa upp svaret på läkemedelsbehandling?

Medianuppföljningen var 3,2 år. Det primära resultatmåttet var en kombination av dödsfall på grund av hjärt-kärlsjukdom, hjärtinfarkt eller sjukhusvistelse på grund av instabil angina pectoris, hjärtsvikt eller hjärt-lungräddning.

Av de invasivt behandlade patienterna fick 12 procent någon av resultatmåttshändelserna, medan andelen var 14 procent i den konservativa gruppen. Skillnaden var inte statistiskt signifikant. Komponenterna i resultatmättet skilde sig inte heller signifikant från varandra. Tidsfördelningen för hjärtinfarkt och relaterade dödsfall var tvådelad: fram till två och ett halvt år fanns det fler i den invasiva gruppen och efter det fler i den konservativa gruppen. Den totala dödligheten under uppföljningen var 5,6 procent i båda grupperna och kurvorna följde varandra.

I undergruppsanalyser var huvudresultatet giltigt också i de grupper som man vanligen anser bör behandlas invasivt: svår ischemi, diabetes, trekärslsjukdom och signifikant förträngning i basen av LAD.

Byte av behandlingsgrupp

Förvrängs prognostiska studier av att invasiv behandling av etiska skäl inte kan nekas dem som ursprungligen ingick i den konservativa gruppen och som under uppföljningen utvecklar symtom som kräver invasiv behandling (gruppbyte, cross-over)?

I COURAGE (7) sökte var tredje patient i den konservativa gruppen invasiv behandling, med en mediantid på 11 månader från studiens början. I FAME 2 (9) utfördes revaskularisering på 41 procent av deltagarna i gruppen med läkemedelsbehandling och på 8 procent av deltagarna i PCI-gruppen. I den konservativa gruppen i ISCHEMIA (11) gjordes koronarangiografi på 26 procent av deltagarna och 21 procent genomgick revaskularisering.

Antalet gruppbyten är viktig information, men det varken ogiltigförklarar eller förringar studiens budskap. Frågeställningen är ju inte om patienter med kranskärslsjukdom klarar sig utan invasiv behandling under hela uppföljningsperioden eller inte, än mindre under resten av livet. Frågan är **om man utan risk kan avstå från invasiv behandling i den inledande fasen** – och enligt resultaten från ISCHEMIA även **från invasiv angiografi – och åtminstone först testa vilken effekt konservativ behandling har**. I ett senare skede är det möjligt – och önskvärt – att vid behov övergå till den invasiva linjen. Svaret är: **ja, det kan man**.

Hur hanteras symtomen?

I studien COURAGE (7) var drygt en tiondel i båda grupperna fria från angina pectoris-

symtom i början av studien. Symtomfriheten ökade snabbt oavsett behandlingsgrupp, efter ett år hos 66 procent i PCI-gruppen och hos 58 procent i den konservativa gruppen. Också längre fram fanns det fler symtomfria patienter i PCI-gruppen. Men efter fem år hade situationen planat ut, 74 procent i PCI-gruppen och 72 procent i den konservativa gruppen. Detta gällde alltså efter all randomiserad och på kliniska grunder insatt behandling med läkemedels och ingrepp.

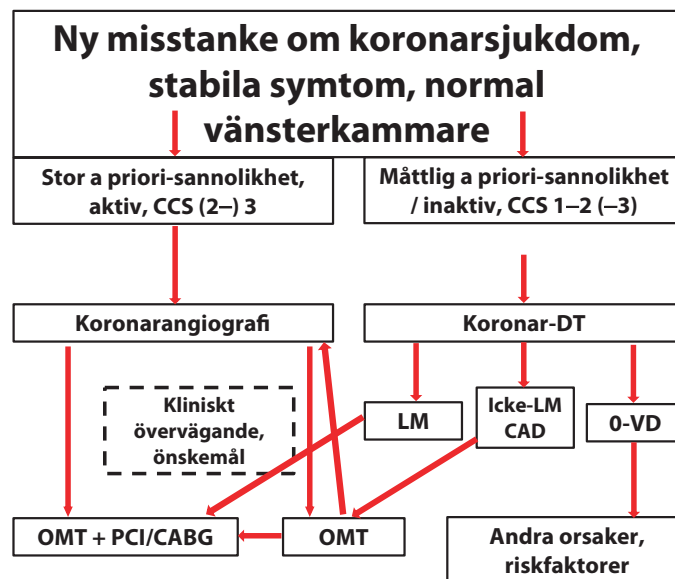
Efter två år i studien FAME 2 var andelen i praktiken symtomfria med avseende på angina pectoris 94 procent i PCI-gruppen, 88 procent i gruppen med läkemedelsbehandling och 85 procent i registergruppen (som alltså initialt inte hade ingreppskrävande sjukdom). Detta resultat återspeglar det faktum att det finns andra orsaker till angina pectorissymtom än förträngande kranskärslsjukdom, såsom mikrovaskulär angina i små kärl.

I ISCHEMIA, precis som i de tidigare studierna, minskade symtomen jämfört med utgångsläget i både den invasiva och den konservativa gruppen (12). Symtompöängen i den invasiva gruppen var en aning, men statistiskt signifikant, bättre än i den konservativa gruppen under hela uppföljningsperioden. Inte överraskande gynnades deltagarna med värre symtom mer av invasiv behandling eftersom symtomfriheten inte förbättrades med någon behandling.

Avslutning

Invasiv behandlingsteknik och relaterade läkemedelsbehandlingar, liksom konservativ behandling av kranskärslsjukdom, går framåt så snabbt att även de bästa randomiserade studierna är föråldrade när de är färdiga. Det är också oundvikligt att en grupp patienter med lindrigare symtombild kommer att selekteras till studierna.

Efter ISCHEMIA råder det bred konsensus (13–17) om att god livsstils- och läkemedelsbehandling baserad på behandlingsrekommendationerna är hörnstenen i behandlingen av kronisk kranskärslsjukdom. Bypasskirurgi eller PCI-ingrepp krävs för att förbättra prognosen vid basal förträngning i vänster kransartär, liksom vid sjukdom som avsevärt förtränger flera kransartärer när vänster kammare är skadad. I övriga fall är den invasiva behandlingen symtomatisk och behöver inte göras för säkerhets skull. Av patienter med lindriga symtom klarar sig 60–80 procent bra med läkemedelsbehandling åtminstone i flera



Figur 2. Huvudlinjer för diagnos av kronisk kranskärlssjukdom. Om sannolikheten för sjukdom är hög och symtomen besvärande är det ofta motiverat att gå vidare enligt bildens vänstra linje, som syftar till invasiv behandling. I mindre typiska situationer rekommenderas den högra linjen. Fler detaljer i texten. CCS, Canadian Cardiovascular Society:s symtomklassificering av bröstsmärta; OMT, optimal medical therapy, god livsstils- och läkemedelsbehandling; PCI, angioplastik av kransartärerna; CABG, bypassoperation av kransartärerna; DT, datortomografi; LM, left main, förträngning i vänstra kransartärens basgren; CAD, coronary artery disease, kranskärlssjukdom; 0-VD, noll-kärlssjukdom, zero-vessel disease, ingen förträngande kranskärlssjukdom.

år, och man kan övergå till invasiv behandling när som helst när symtomen kräver det.

Författarens uppfattning av huvuddragen för god praxis sammanfattas i figur 2. Utgångspunkten är en noggrann anamnes, där man fastställer typiska eller atypiska symtom och riskfaktorer. I de flesta fall görs ett arbetsprov efter det. Utgående från dessa bedöms sannolikheten för förträngande kranskärlssjukdom och hur besvärande symtomen är.

Om kranskärlssjukdom är sannolik, patienten är fysiskt aktiv och symtomen är besvärande (bildens vänstra kant), är det onödigt med andra undersökningar, och det är ändamålsenligt att gå direkt till kontraströntgen av kranskärlen. Utgående från den kan behandlingsbeslutet vara mycket enkelt. Å andra sidan kan det ibland fortfarande vara på sin plats med en skapande paus i det skedet.

Om den kliniska bilden är mindre entydig (bildens högra kant), är den bästa uppföljande undersökningen, enligt protokollet i ISCHEMIA, DT-undersökning av kranskärlen, som bland annat kompletterar riskbedömningen. Eftersom ischemin inte bestämmer behandlingslinjen är det irrelevant om de förträngningar som ses vid DT-undersökningen är "signifikanta". Om kranskärlssjukdom konstateras fortsätter man med prognosför-

bättrande och symtomlindrande konservativ behandling (OMT), varefter man vid behov kan övergå till invasiv behandling.

Bildundersökningar som kartlägger ischemi, vanligen isotopperfusionsundersökningar, kan också användas i diagnostiken, särskilt om förekomsten av kranskärlssjukdom är känd redan i förväg, eller om DT-undersökning inte är ett bra alternativ på grund av arytmier eller njursvikt. Man kan också stödja sig på enbart klinisk utvärdering om ytterligare studier inte väsentligt påverkar behandlingen.

Objektivt belägg för ischemi är en absolut förutsättning för invasiv behandling av kranskärlssjukdom. Å andra sidan är ischemi i sig inte någon indikation för invasiv behandling. Ingen ischemi – inget ingrepp. Ischemi – OMT eller OMT och ingrepp, förr eller senare.

Mikko Syväne
syvannemikko@gmail.com

Bindningar: Konsultarvoden: Coronaria analytisipalvelut Oy, Orion, Novo Nordisk och Pfizer.

Medlem i författargruppen för rekommendationen God medicinsk praxis för dyslipidemier (sammanställande författare).

Referenser

1. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2–3.
2. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, ym. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, ym. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–570.
4. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, ym. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511–20.
5. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, ym. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012–24.
6. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, ym. Prognostic value of fractional flow reserve. Linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;16:1641–54.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, ym. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16.
8. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, ym. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2015;373:1937–46.
9. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, ym. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371:1208–17.
10. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, ym. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31–40.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, ym. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–1407.
12. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, ym. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408–19.
13. Antman EM, Braunwald E. Managing stable ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2020;382:1468–70.
14. Gersh BJ, Bhatt DL. To stent or not to stent? Treating angina after ISCHEMIA – the impact of the ISCHEMIA trial on the indications for angiography and revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2021;42:1389–93.
15. Boden WE, Stone PH. To stent or not to stent? Treating angina after ISCHEMIA – why a conservative approach with optimal medical therapy is the preferred initial management strategy for chronic coronary syndromes: insights from the ISCHEMIA trial. *Eur Heart J* 2021;42:1394–400.
16. Gibbons RJ. Myocardial ischemia in the management of chronic coronary artery disease: past and present. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e011615.
17. Hachamovitch R, Soman P. ISCHEMIA trial. Are we still fighting the last war? *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e012319.

Summary

Invasive vs. conservative therapy of chronic coronary artery disease

Guidelines have recommended invasive procedures (angioplasty or bypass surgery) for chronic coronary artery disease for prognostic reasons – regardless of symptoms – above a certain threshold of myocardial ischaemia. Recent evidence challenges this view. The ISCHEMIA trial found no advantage regarding hard endpoints (death or myocardial infarction) from invasive testing and therapy, compared with initial optimal medical therapy without invasive procedures. After excluding left main disease and multivessel disease with impaired left ventricular function, it is safe to offer initial conservative therapy, with the option of invasive approach for resistant symptoms.

Behandling av hyperlipidemi vid prevention av kranskärslssjukdom

MARIT GRANÉR

Kranskärslssjukdom, som beror på ateroskleros, drabbar stora befolkningsgrupper med stigande ålder och utgör en av de vanligaste dödsorsakerna. Uppkomsten av ateroskleros är en livslång process och börjar redan vid unga år. Hyperlipidemi utgör en central riskfaktor för uppkomsten av ateroskleros. Behandling av hyperlipidemi baserar sig på en grundläggande bedömning av individens risk att insjukna i kranskärslssjukdom. I de nyligen uppdaterade europeiska rekommendationerna för behandling av hyperlipidemi har målvärden satts lägre än tidigare, eftersom evidensen har stärkts för att lägre värden medför lägre risk för insjuknande i kranskärslssjukdom (s.k. primär prevention) eller för progression av etablerad kranskärslssjukdom (s.k. sekundär prevention). Livsstilsåtgärder är av fortsatt stor betydelse vid behandling av hyperlipidemi. Lipidsänkande behandling med statiner bör erbjudas personer som vid riskskattning visar sig ha hög eller mycket hög risk för kranskärslssjukdom. Ezetimib rekommenderas som tillägg om effekten av statin är otillräcklig eller vid statinintolerans. Vid etablerad kranskärslssjukdom, familjär hyperkolesterolemi eller statinintolerans kan även PCSK9-hämmare (proteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9) komma i fråga.

Inledning

Dödligheten i kranskärslssjukdom bland befolkningen i arbetsför ålder har minskat med över 85 procent sedan toppen i början av 1970-talet. En tredjedel av denna minskning kan relateras till medicinska framsteg, medan förebyggande av de centrala riskfaktorerna rökning, högt blodtryck, diabetes och hyperlipidemi står för två tredjedelar. Hos män har speciellt sänkningen av högt kolesterol haft en betydande roll, medan sänkning av både högt kolesterol och högt blodtryck hos kvinnor har haft en likvärdig effekt på mortaliteten i kranskärslssjukdom (1). Trots betydande landvinningar drabbar kranskärslssjukdom stora befolkningsgrupper och är fortfarande

den vanligaste enskilda dödsorsaken såväl i Finland som i Europa (2).

Ateroskleros, även kallad åderförfettning eller åderförkalkning, är den dominerande orsaken till kranskärslssjukdom. Uppkomsten av ateroskleros är en livslång process. Redan vid unga år kan man se begynnande ansamling av fett, så kallade fettstråk, i artärväggens innersta lager. Dessa fettstråk består av kolesterolpartiklar (LDL-kolesterol) som har penetrerat endotelbarriären. Ansamling av kolesterolpartiklar leder så småningom till en kronisk inflammation i kärlväggen. Processen förlöper oftast latent i flera decennier ända tills de akuta kliniska manifestationerna av kranskärslssjukdom i form av instabil angina, hjärtinfarkt eller plötslig död uppträder.

Vid hyperlipidemi föreligger förhöjda nivåer av kolesterol i plasma, vilket nästan alltid är orsakat av höga nivåer av LDL-kolesterol. Ungefär 80 procent av kolesterolet i plasma utgörs av LDL. LDL-kolesterolhalten har varit en hörnsten i bedömningen av risken att drabbas av kranskärslssjukdom. Man har kunnat ge belägg för att individer med genetiskt betingade låga nivåer av LDL-kolesterol uppvisar en lägre risk för kardiovaskulär sjukdom (3). Å andra sidan löper patienter med den autosom-

SKRIBENTEN

Marit Granér, MD, specialist i inre medicin och kardiologi, Hjärt- och lungcentrum, HUS docent i kardiologi, klinisk lärare, Helsingfors universitet. Ordförande i arbetsgruppen för prevention av hjärt- och kärlsjukdomar, Suomen Kardiologinen Seura.

malt nedärvda blodfettssrubningen familjär hyperkolesterolemi, med livslång exponering av ett förhöjt LDL-kolesterolvärde, upp till 5–10 gånger högre risk för en tidig debut av kranskärslssjukdom jämfört med normalbefolkningen (4). Nyttan av en kolesterolsänkande intervention har bevisats genom mendelska randomiseringsstudier, prospektiva epidemiologiska kohortstudier och randomiserade undersökningar. I en metaanalys gjord av Cholesterol Treatment Trialists, som inkluderade 26 randomiserade kliniska prövningar och sammanlagt 169 138 patienter, fann man att för varje reduktion med 1,0 mmol/l LDL-kolesterolvärdet noterades en 22-procentig (riskkvot [HR] 0,78; 95 % konfidensintervall [KI] 0,76–0,80; $p < 0,0001$) minskning i hjärt- och kärlhändelser, och totalmortaliteten (huvudsakligen kranskärslsdöd) sjönk med 10 procent (HR 0,90; 95 % KI 0,87–0,93; $p < 0,0001$). Man fann inget tröskelvärde, under vilken minskningen upphörde, och minskningen i risk per mmol/l sänkning av LDL-kolesterol var oberoende av utgångsvärdet. Detta gällde

även högriskpatienter med LDL-kolesterol initialt lägre än 2 mmol/l. Man angav att behandlingen var säker utan tecken på allvarliga biverkningar (5).

Det råder ingen tvekan om att LDL-kolesterol är kausalt relaterat till ökad risk för kranskärslssjukdom. Under de senaste åren har äldre evidens kompletterats med nyare data som ytterligare ger belägg för att en sänkning av LDL-kolesterol till 1 mmol/l förhindrar hjärt-kärlsjukdom och död (6). Således har Europeiska kardiologisällskapet (ESC) tillsammans med European Atherosclerosis Society (EAS) lanserat nya riktlinjer för lipidkontroll (7). Den finländska rekommendationen God medicinsk praxis vid dyslipidemier följer de uppdaterade europeiska riktlinjerna för prevention av kranskärslssjukdom (8). Målvärdet för LDL-kolesterol har ytterligare sänkts för nästan samtliga riskgrupper eftersom evidensen har stärkts för att lägre värden medför lägre risk (6) (tabell 1). Endast målvärdet för LDL-kolesterol hos individer med låg risk för kranskärslssjukdom är oförändrat.

Tabell 1. Riskgrupper, klassificering av risk och målvärden vid behandling av hyperlipidemi enligt Europeiska kardiologisällskapets (ESC) och rekommendationerna för God medicinsk praxis (7–8). (Icke-HDL-kolesterol erhålls genom subtraktion av HDL-kolesterol från det totala kolesterolet; apoB, apolipoprotein B).

Riskgrupp	Individens riskprofil	Sjukdomsrisik hos friska enligt FINRISKI-räknaren (procent)	Målvärde för LDL-kolesterol (mmol/l)	Målvärde för icke-HDL-kolesterol (mmol/l)	Målvärde för apoB (g/l)
Mycket hög risk	Etablerad kardiovaskulär sjukdom	≥ 15	$< 1,4$	$< 2,2$	$< 0,65$
	Diabetes med minst tre andra riskfaktorer och/eller organskada				
	Kronisk njursjukdom (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²)				
Hög risk	Diabetes med annan riskfaktor eller diabetesduration > 10 år	10,0–14,9	$< 1,8$	$< 2,6$	$< 0,80$
	Kronisk njursjukdom (GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²)				
	Familjär hyperkolesterolemi				
	Uttalad förhöjning av enstaka riskfaktor (t.ex. LDL-kolesterol $> 4,9$ mmol/l eller blodtryck $\geq 180/110$ mmHg)				
Måttlig risk	Diabetes utan annan riskfaktor och med diabetesduration < 10 år	2,0–9,9	$< 2,6$	$< 3,4$	$< 1,0$
Låg risk	Övriga	< 2	$< 3,0$	-	-

Riskbedömning

Syftet med behandling av hyperlipidemi är att förebygga (s.k. primär prevention) krans-kärslsjukdom eller att på kort eller lång sikt förhindra (s.k. sekundär prevention) att krans-kärslsjukdomen fortskrider. Innan man tar ställning till en eventuell behandling behövs alltid en grundläggande riskbedömning. Att bedöma risken för kardiovaskulär sjukdom är ett synnerligen viktigt, enkelt och praktiskt redskap i primärpreventivt arbete. Denna riskbedömning bör göras hos män senast vid 40 års ålder och hos kvinnor senast vid 50 år eller i klimakteriet (7). Om det i släkten förekommer tidigt (hos män under 55 år och hos kvinnor under 65 år) debuterande krans-kärslsjukdom förstärks betydelsen av tidig riskbedömning ytterligare. I de uppdaterade rekommendationerna (7) har man graderat risken för krans-kärslsjukdom i fyra nivåer: mycket hög, hög, måttlig och låg risk (tabell 1). Mycket hög risk definieras som förekomst av kardiovaskulär sjukdom, diabetes tillsammans med minst tre andra riskfaktorer och/eller organskada samt svår njursvikt (eGFR < 30 ml/min). Med hög risk avses individer med uttalad förhöjning av enstaka riskfaktorer (såsom högt blodtryck) och/eller diabetes med över 10 års duration eller patienter med moderat kronisk njursvikt (eGFR 30–59 ml/min). Om ingen konstaterad kardiovaskulär sjukdom, diabetes eller njursvikt föreligger rekommenderas det att man använder olika riskalgoritmer eller riskkalkylatorer. I Finland används FINRISKI-räknaren som bygger på finländska befolkningsdata. Med hjälp av FINRISKI-räknaren kan man bedöma risken att en frisk person insjuknar i hjärt- eller hjärninfarkt under de närmaste tio åren. FINRISKI beaktar ålder, kön, rökning, blodtryck, totalkolesterol, HDL-kolesterol, diabetes och ärftlig belastning. Om en skenbart frisk och symptomfri individ enligt FINRISKI-räknaren har minst 15 procents risk för att få hjärt- eller hjärninfarkt under de följande åren, hör hen till gruppen med mycket hög risk.

Diagnostik av hyperlipidemi

Innan man diagnostiserat en eventuell hyperlipidemi krävs analys av lipidvärden eller blodfetter det vill säga totalkolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider. Definitionen av avvikande mängd blodfetter framgår av tabell 2. Enligt de senaste internationella riktlinjerna kan blodprovet tas utan fasta i samband med en allmän riskvärdering. För närmare utredning av hyperlipidemi rekommenderas dock ett fastebloodprov. Diagnosen hyperlipidemi fastställs på basis av blodprov som tagits minst två gånger. Innan man slutligen fastställt diagnosen bör man beakta sjukdomar som kan ge upphov till sekundär hyperlipidemi såsom hypotyreos, nedsatt glukostolerans, diabetes, lever- och njursjukdomar. Livsstilsfaktorer såsom kost-avvikelser, övervikt och hög alkoholkonsumtion kan associera till ogynnsamma lipidvärden. Även vissa läkemedel (t.ex. östrogen, antiandrogener, glukokortikoider, cyklosporin och antipsykotika) kan ge upphov till sekundär hyperlipidemi.

Den uppdaterade europeiska rekommendationen för lipidkontroll (7) lyfter fram betydelsen av icke-HDL-kolesterol (totalkolesterol minus HDL-kolesterol) och apoB. Dessa reflekterar förutom LDL-kolesterol även de triglyceridrika komponenterna VLDL och IDL och innefattar med andra ord alla atero-gena lipoproteiner. Användning av icke-HDL-kolesterol och/eller apoB i riskvärderingen kan rekommenderas speciellt hos patienter med hypertriglyceridemi eller blandad hyperlipidemi, såsom vid diabetes och vid metabola syndromet. Lipidprofilen vid metabolt syndrom/diabetes kännetecknas ofta av lågt HDL-kolesterol, förhöjda triglyceridnivåer och till synes normalt/lågt LDL-kolesterol.

Dessutom poängterar den europeiska rekommendationen för lipidkontroll (7) betydelsen av lipoprotein(a). Lp(a) liknar LD-lipoproteiner (low-density) men har en extra proteindel, apolipoprotein(a), bunden

Tabell 2. Definitionen av avvikande mängd blodfetter (8). Dessa fyra komponenter kan förekomma var för sig eller tillsammans.

Totalkolesterol	> 5 mmol/l
LDL-kolesterol (low-density lipoprotein)	> 3 mmol/l
HDL-kolesterol (high-density lipoprotein)	< 1,2 mmol/l
män	< 1 mmol/l
kvinnor	< 1,2 mmol/l
Triglycerider	> 1,7 mmol/l

till apoprotein B-100 på LDL-molekylen. Apo(a) påminner om plasminogen och därför har Lp(a) förutom aterogena även pro-trombotiska egenskaper. Idag anses Lp(a) vara en oberoende riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom (9). Om plasmanivån av Lp(a) överstiger 430 nmol/l anses risken för krans-kärlssjukdom vara förhöjd. Lp(a)-nivåerna är genetiskt styrda och en bestämning av Lp(a) bör övervägas åtminstone en gång i en vuxen människas liv som komplement i riskbedöm-ningen. Förekomst av tidig krans-kärlssjukdom i slakten kan ytterligare utgöra en orsak till bestämning av Lp(a). Det kan även vara till nytta att bestämma Lp(a) om den förväntade effekten av behandling med statiner uteblir, eftersom statinerna inte nämnvärt sänker utan rentav kan höja halten av Lp(a) (10).

Icke-farmakologisk behandling av hyperlipidemi

Behandling av hyperlipidemi vid prevention av krans-kärlssjukdom omfattar i första hand livsstilsåtgärder, det vill säga behandling som baserar sig på förändringar i levnadssättet oavsett låg eller hög risk för krans-kärls-sjukdom. Förutom hyperlipidemi bör man ta hänsyn till eventuella övriga riskfaktorer såsom rökning, riklig användning av salt och alkohol samt brist på motion. Vid övervikt kan redan en viktnedgång på 5–10 procent ge en avsevärd förbättring av lipidvärdena (11). Livsstil innebär främst hälsosam kost och regelbunden motion.

Hälsosam kost omfattar minskat intag av hårt fett (härdat fett och transfetter) och ersät-tande med mjukt fett (raps- och olivolja) och vegetabiliskt fett, undvikande av socker och salt, daglig användning av grönsaker, bär, frukt och fullkornsprodukter samt intag av fisk 2–3 gånger i veckan. Ett dagligt intag av två till tre gram livsmedel som innehåller växtstanoler el-ler växtsteroler minskar LDL-kolesterolhalten med cirka 10 procent. Betaglukaner – en typ av fiber som finns i havre och korn och säljs i pulverform och som flingor – har också visat sig ha positiva effekter på LDL. Effekten av förändrade kostvanor varierar mellan individer och beror på genetiska faktorer, utgångskosten och hur radikal kostomläggning är. Som bäst kan effekten vara upp till 30 procent men i medeltal är effekten på LDL-kolesterolhalten under 10 procent (8). För individer med liten eller måttlig risk för krans-kärlssjukdom kan en kostomläggning vara en tillräcklig intervention vid behandling av hyperlipidemi.

Fysisk inaktivitet ökar risken för hjärt-och kärlsjukdomar samt för tidig död (12–13). Den gynnsamma effekten av fysisk aktivitet kan förklaras på många sätt, bland annat i form av förändrad kropps-konstitution samt förbättrad insulinkänslighet, endotelfunktion och lipidprofil. Aerob träning höjer nivån av HDL-kolesterol och sänker halten av trigly-cerider med cirka 5 procent. För att uppnå en höjning av HDL bör man gå en rask promenad 30–60 minuter dagligen under flera månaders tid och komplettera den aeroba träningen med aktivitet som stärker musklerna minst två gånger i veckan. Styrketräning sänker halten av det totala kolesterolet, LDL och icke-HDL med cirka 5 procent, men har ingen nämnvärd effekt på HDL (8).

Farmakologisk behandling av hyperlipidemi

Statiner

Statinerna blockerar HMGCo-A-reduktas, det hastighetsbegränsande enzymet i koleste-rolsyntesen. Sex olika statiner är registrerade i Finland. Effekten varierar vid de rekom-menderade doserna för preparaten. De mest potenta statinerna, rosuvastatin och atorvas-tatin, sänker LDL-kolesterolhalten maximalt med 50–60 procent. Kolesterolreduktionen är dosberoende. En fördubbling av statindosen ökar kolesterolreduktionen med bara 6 pro-cent. Utöver sänkning av LDL reducerar sta-tiner triglyceriderna med 15–20 procent och höjer HDL-kolesterolet med 5–10 procent. I forskningsstudier har man funnit att statiner även har antiinflammatoriska och endotel-stabiliserande, så kallade pleiotropa, effekter, vilket förklarar statinernas gynnsamma effekt på aterosklerosprocessen.

I allmänhet tolereras statinerna väl. De van-ligaste biverkningarna är muskelsymtom och avvikande leverenzymvärden. Övriga mera sällan rapporterade biverkningar är förstopp-ning, buksmärtor, hudsymtom, ledbesvär och sömnrubbningar. Hög ålder, låg kroppsvikt, njur- eller leversjukdom, ärftliga faktorer eller samtidig användning av andra läkemedel ökar risken för biverkningar och risken accentu-eras om läkemedelsdosen är stor. Exempel på läkemedel som interagerar med statiner är diltiazem, erytromycin, klaritromycin, cy-klosporin, amiodaron, gemfibrozil och vissa svampmedel. Under graviditet och amning rekommenderas ej behandling med statiner.

I register- och observationsstudier har mus-kelsymtom i form av smärta, svaghet, kramper

eller sendrag rapporterats av upp till 29 procent av patienterna (14) och de utgör den vanligaste orsaken till att behandlingen avbryts. I randomiserade studier har däremot patienter med muskelsymtom inte kunnat skilja mellan statiner och placebo (15). Muskelsymtomen är oftast ospecifika och sällan relaterade till en stegring av kreatinkinas (CK). Besvären är ofta dosberoende och kan lindras eller försvinna helt vid dosreduktion eller byte till en annan statin. Vid påtagliga eller långvariga muskelsymtom bör CK alltid kontrolleras. En allvarlig men mycket ovanlig biverkan är rabdomyolys med svåra muskelsmärter, myoglobinuri och CK-stegring till mer än 10 gånger över det övre normalvärdet, och då måste behandlingen med statin avbrytas omedelbart. Om CK-stegringen är mindre än 4 gånger det övre normalvärdet rekommenderas en paus på 2–4 veckor och om CK-stegringen är 4–10 gånger det övre normalvärdet tas en paus på 6 veckor eller ända tills CK-värdet har normaliserats. Man bör ha i åtanke att muskelsymtom med eller utan CK-stegring ofta förklaras av andra orsaker såsom kraftig fysisk ansträngning, hypotyreos och D-vitaminbrist. I oklara fall kan det finnas skäl att kontrollera huruvida det förekommer predisponerande ärftliga orsaker såsom polymorfism i SLCO1B1-genen som kodar för proteinet OATP1B1, ett protein som behövs för transport av statin från plasma till levern. En defekt i denna gen leder till en klart förhöjd risk för myopati, särskilt vid högdosbehandling med statiner.

Vid behandling med statiner kan lätt till måttligt förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT) förekomma hos ett fåtal, men den kliniska betydelsen är oklar eftersom statinerna vanligen inte anses vara levertoxiska. ALAT bör kontrolleras innan behandlingen sätts in. Ett lindrigt förhöjt ALAT (mindre än 3 gånger det övre normalvärdet) före behandlingsstart utgör ingen kontraindikation eftersom detta kan vara förknippat med metabola syndromet eller fettlever. Vid stegring av ALAT med mer än 3 gånger det övre normalvärdet bör behandlingen avbrytas och etiologin till förhöjt värde utredas. Efter en paus och normalisering av ALAT kan man oftast påbörja behandlingen med statin i en lägre dos eller med en annan statin.

Vid en sammanställning av ett stort antal studier har det framkommit att statinbehandling är associerad med en viss ökad risk för typ 2-diabetes (16). I en metaanalys som omfattade över 90 000 personer fann man att den absoluta riskökningen var 0,2 procent och att

”number needed to treat” under fyra år för att inducera ett fall av diabetes var 255. Risken för att utveckla diabetes är dosberoende, det vill säga högre med mera potenta statiner och för personer med riskfaktorer såsom metabola syndromet. Men den sammanlagda nyttan av statinbehandling anses vida överskrida den marginellt ökade risken för diabetes.

Kolesterolabsorptionshämmare

Ofta är effekten av statinbehandlingen otillräcklig. Ezetimib hämmar selektivt upptaget av dietärt och biliärt kolesterol från duodenum genom att blockera ett specifikt transportprotein (Niemann-Pick C1-Like1). Som monoterapi är effekten av ezetimib måttlig med en reduktion av totalkolesterolet i medeltal med 13 procent och LDL-kolesterolet med 19 procent. Som tillägg till statin potentieras den sammanlagda effekten däremot avsevärt. En låg dos av statin tillsammans med ezetimib motsvarar behandling med hög statindos. Ezetimib har också en additiv effekt till en hög dos statin och denna kombinationsbehandling kan sänka LDL-kolesterolet med över 50 procent (17). Ezetimib tolereras ofta väl och inga allvarliga biverkningar har rapporterats (18).

PCSK9-hämmare

I vissa fall är även den kombinerade effekten av statin och ezetimib otillräcklig. Evolokumab och alirokumab tillhör en ny kategori av särskilt effektiva lipidsänkande läkemedel, så kallade PCSK9-hämmare (proteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9). Detta protein reglerar blodets LDL-kolesterolnivå genom att interagera med LDL-receptorn på hepatocyten yta. Efter att LDL-receptorn mottagit LDL från cirkulationen omdirigerar PCSK9-proteinet LDL-receptorn till lysosomal degradering och därmed förhindras återtransporten av LDL-receptorn till ytan av hepatocyten (19). PCSK9-hämmare består av monoklonala antikroppar riktade mot proteinet PCSK9 och injiceras subkutant varannan vecka eller alternativt en gång i månaden. Dessa läkemedel sänker LDL i bästa fall med 50–60 procent oavsett samtidig behandling med statiner (20). Till skillnad från statinerna sänker PCSK9-hämmarna även Lp(a) (20). På basis av tillgängliga studier har PCSK9-hämmarna få biverkningar men erfarenhet från långtidsbehandling saknas. PCSK9-hämmarna är dyra med en årskostnad på cirka 7 000 euro och ordination av dessa begränsar sig till patienter som har störst nytta av be-

handlingen. För närvarande subventioneras preparaten endast vid familjär hyperkolesterolemi och vid sekundär prevention om LDL är högt trots optimal standardterapi eller vid statinintolerans. Läkemedlen får tillsvidare endast ordinerats av specialistläkare i invärtes medicin, kardiologi eller endokrinologi.

Farmakologisk behandling vid primär prevention av kranskärslsjukdom

Utgångspunkten är alltid individuella livsstilsåtgärder, men läkemedelsbehandling blir ofta aktuell vid primär prevention av kranskärslsjukdom. Om individens risk att insjukna i kranskärslsjukdom bedöms som hög och livsstilsåtgärderna inte har gett önskat resultat inom 3–6 månader rekommenderas läkemedelsbehandling.

Statinerna har en obestridd ställning vid behandling av hyperlipidemier och prevention av kranskärslsjukdom. Efter den första stora studien (4S) som publicerades 1994 har man i en lång rad kontrollerade studier och i olika subgrupper kunnat bevisa att utfallet är mycket konsistent med 20–30 procents reduktion i kardiovaskulära händelser och i kardiovaskulär mortalitet (5). Den relativa riskreduktionen är oberoende av LDL-nivå och gäller såväl vid primär som vid sekundär prevention (5, 21). Vad beträffar den absoluta riskreduktionen är den i hög grad beroende av individens totala risk, det vill säga den absoluta riskreduktionen är större för patienter med mycket hög risk än för individer med låg risk. Således bör individer med hög eller mycket hög risk behandlas så intensivt som möjligt med förebyggande läkemedelsbehandling.

Riskbedömning hos yngre

Ateroskleros utvecklas under lång tid och därmed bör preventionen vara långsiktig. Om man vill ha en effektiv prevention av kranskärslsjukdom, måste behandlingen inledas långt före ålderdomen (22). Bedömningen av långtidsrisken underlättas om en ung individ har exempelvis typ 1-diabetes eller familjär hyperkolesterolemi, men att bedöma den individuella långtidsrisken hos unga friska individer med lätt förhöjda eller till synes normala kolesterolnivåer kan vara problematiskt. Riskkalkylatorer såsom FINRISKI har kritiserats eftersom uppskattningen av risk här baserar sig på ett tidsperspektiv på endast tio år och innebär att livstidsrisken undervärderas, särskilt hos yngre. Det har föreslagits en rad olika lösningar på problematiken. Genom

extrapolering till 65 års ålder kan riskkalkylatorer användas för att illustrera hur risken kan utvecklas vid oförändrade riskfaktorer. Ett alternativ är att estimerar den relativa risken, för vilken det finns specifika riskkalkylatorer (7). Den mest omfattande långtidsuppföljningen och nyligen publicerade studien inom Multi-national Cardiovascular Risk Consortium har påvisat att icke-HDL-kolesterol hos friska är starkt associerat till långtidsrisken för kranskärslsjukdom (23). Den primärpreventiva studien utgick från nästan 400 000 individer utan konstaterad hjärt- och kärlsjukdom från 19 länder i Europa, Australien och Nordamerika. Åldersmedianen vid studiens början var 51 år och maximal uppföljningstid 43,6 år (median 13,5 år). Sammanlagt 54 542 kardiovaskulära händelser inträffade under uppföljningstiden. Utifrån de 30-åriga incidenskurvorna fann man en successivt ökande frekvens av kardiovaskulär sjukdom vid 75 års ålder med ökande icke-HDL-kolesterol (från 7,7 % för icke-HDL-kolesterol < 2,6 mmol/l till 33,7 % för icke-HDL-kolesterol ≥ 5,7 mmol/l hos kvinnor respektive från 12,8 till 43,6 % hos män). Ökad risk för att insjukna i kranskärslsjukdom noterades i alla åldersgrupper, men den starkaste riskkvoten förelåg hos deltagare som var under 45 år gamla. Dessutom beräknade man den potentiella uppnåbara långtidsrisken vid en hypotetisk 50-procentig minskning av icke-HDL-kolesterol. Hos personer yngre än 45 år med dyslipidemi och ytterligare två riskfaktorer samt ett icke-HDL-kolesterol på 3,7–4,8 mmol/l fann man att risken för att drabbas av kranskärslsjukdom före 75 års ålder minskade från 15,6 till 3,6 procent hos kvinnor respektive från 28,8 till 6,4 procent hos män. Icke-HDL-kolesterol kan således tjäna som ett nytt verktyg vid bedömning av långtidsrisken hos symtomfria individer (7, 8).

Riskbedömning hos äldre

Åldern återspeglar en kumulativ långtidsexponering för riskfaktorer. De äldre hör således nästan automatiskt till gruppen med hög risk för kranskärslsjukdom. Preventiv behandling av hyperlipidemi och den terapeutiska nyttan av att sänka LDL-kolesterol hos personer över 75 år har dock varit omdiskuterad. Inom primär prevention har inga studier selektivt fokuserat på äldre individer. Riskbedömningen försvåras eftersom riskkalkylatorerna inte gäller för personer över 75 år. Dessutom utgör de äldre ofta en mycket heterogen grupp med ökad förekomst av komorbiditet,

nedsatt njur- och leverfunktion, gerasteni och polyfarmaci. Dessa faktorer kan öka risken för biverkningar av lipidsänkande läkemedel.

Nyligen har två studier publicerats som ger ny information visavi preventiv behandling av hyperlipidemi hos äldre. I Copenhagen general population study (24), som omfattade 91 131 personer i åldersintervallet 20–100 år och hade en uppföljningstid på i genomsnitt 7,7 år, fann man att LDL-kolesterol har samma betydelse i alla åldrar, även för de äldre, såväl över 70 år som över 80 år. Vid tidpunkten för inklusion i studien hade deltagarna ingen tidigare hjärt- och kärlsjukdom eller diabetes. Av deltagarna insjuknade 1 515 i hjärtinfarkt och 3 389 i någon form av aterosklerotisk sjukdom under uppföljningstiden. Ett LDL-värde, som är 1 mmol/l högre beräknades vara associerat med 2,5 (80–100 år), 1,3 (70–79 år), 0,7 (60–69 år) respektive 0,5 (50–59 år) gånger fler insjuknanden i hjärtinfarkt per tusen personår. Ytterligare i en metaanalys (25) fann man att den relativa riskreduktionen är densamma för personer över respektive under 75 år. I metaanalysen ingick 244 090 patienter, varav 21 492 var över 75 år. Mediantiden för uppföljningen varierade mellan 2,2 och 6 år. I gruppen över 75 år konstaterades en minskning av risken för kardiovaskulära händelser med 26 procent för varje reduktion av LDL-kolesterol med 1 mmol/l. Dessutom fann man att antalet kardiovaskulära händelser per år var 40 procent högre i den äldre gruppen (>75 år) än i den yngre gruppen. Detta resultat understryker att man med samma relativa riskreduktion uppnår högre absolut riskreduktion hos äldre. Hos äldre är åldern därmed i sig inte någon orsak att avstå från behandling. Om behandlingen av hyperlipidemi har inletts i yngre år ska den inte heller avslutas med hänvisning till tilltagande ålder. Den primärpreventiva behandlingen av hyperlipidemi hos äldre måste dock bedömas individuellt.

Farmakologisk behandling vid sekundär prevention av kranskärslssjukdom

De nya europeiska riktlinjerna för lipidkontroll (7) anger skärpta behandlingsmål vid sekundär prevention. Hos patienter med mycket hög risk är behandlingsmålet för LDL-kolesterol under 1,4 mmol/l (tidigare 1,8 mmol/l) och vid hög risk under 1,8 mmol/l (tidigare 2,6 mmol/l). Förutom angivet målvärde ska man eftersträva en 50 procents sänkning av utgångsvärdet för LDL-kolesterol i dessa patientgrupper (tabell 1). De skärpta behandlingsmålen baserar sig

på ny tillkommen evidens från övertygande studier med både äldre (statiner) och nyare (ezetimib och PCSK9-hämmare) kolesterol-sänkande läkemedel.

I studien IMPROVE-IT (26) som omfattade sammanlagt 18 144 patienter med akut koronar syndrom/hjärtinfarkt och pågick i medeltal 6,5 år jämförde man 10 mg ezetimib eller inte som tillägg till behandling med 40 mg simvastatin dagligen. Primär effektvariabel definierades som summan av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, sjukhusvård för instabil angina, koronar revaskularisering (≥ 30 dagar efter randomisering) eller stroke. Under uppföljningstiden noterades 2 572 primära händelser (32,7 procent) bland de intensivbehandlade (10 mg ezetimib + 40 mg simvastatin) patienterna mot 2 742 händelser i kontrollgruppen (34,7 procent). Hazardkvoten var 0,936 och statistiskt signifikant ($p = 0,016$). NNT (number needed to treat) var 50 för att förebygga en primär händelse under den tid studien pågick. LDL-kolesterol sjönk i medeltal med 23 procent bland de intensivbehandlade och skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna var 1,8 versus 1,4 mmol/l.

Kliniska effekter av de två PCSK9-hämmarna evolokumab och alirokumab har studerats i två stora internationella studier. I studien FOURIER (27) randomiserades 27 564 patienter med hög kardiovaskulär risk och LDL-kolesterol högre än 1,8 mmol/l till behandling med evolokumab eller placebo. Vid randomisering var medianvärdet för LDL-kolesterol 2,4 mmol/l, vilket hade uppnåtts hos merparten med hjälp av högdosstatin. Endast 5 procent använde ezetimib. Den primära effektvariabeln omfattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, sjukhusvårdad angina pectoris samt revaskularisering och den sekundära kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke. Studien var ämnad att pågå i fyra år, men på grund av att antalet inträffade kardiovaskulära händelser var 50 procent högre än förväntat avbröts studien efter mediantiden 2,2 år. I den aktiva behandlingsgruppen sjönk LDL-kolesterolvärdet i genomsnitt för 59 procent till ett medianvärde på 0,78 mmol/l och för hela 87 procent av patienterna minskade LDL-kolesterolvärdet till lägre än 1,8 mmol/l. Incidensen av den primära effektvariabeln var 11,3 procent i placebogruppen och 9,8 procent i den aktiva behandlingsgruppen (HR 0,85; 95 % KI 0,79–0,92; $p < 0,001$) och den sekundära effektvariabeln 5,9 procent versus 7,4 procent (HR 0,80; 95 % KI 0,73–0,88; $p < 0,001$). Trots den omfattande behandlingen och den

relativt korta uppföljningstiden påvisade studien en 15-procentig respektive 20-procentig reduktion av relativ risk. Den påvisade ingen signifikant effekt på kardiovaskulär eller total mortalitet. Biverkningarna var få mellan behandlingsgrupperna; signifikant skillnad noterades endast visavi hudreaktioner på injektionsstället. Ytterligare kan poängteras att 10 procent i den aktiva behandlingsgruppen uppnådde ett LDL-kolesterolvärde under 0,5 mmol/l och 2 procent under 0,26 mmol/l. Det noterades att riskreduktionen ökade kontinuerligt även till dessa nivåer utan ökad risk för biverkningar (28).

I studien ODYSSEY OUTCOMES (29) randomiserades 18 924 patienter med nyligen (< 12 månader) genomgången akut kranskärslsjukdomsattack och ett LDL-kolesterolvärde över 1,8 mmol/l till behandling med 75–150 mg aliokumab varannan vecka eller placebo. Alla patienter behandlades med högeffektiv eller högsta tolerabla statinder. Studien pågick i 2,8 år. I den aktiva behandlingsgruppen drabbades 903 (9,5 procent) av en kardiovaskulär händelse mot 1 052 (11,1 procent) i placebogruppen. Det gav en HR på 0,85 (95 % KI 0,78–0,96; $p = 0,0003$). Trots en relativt kort uppföljningstid kunde ODYSSEY-studien påvisa en lägre total dödlighet med 334 (3,5 procent) i aliokumabgruppen och 392 (4,1 procent) i placebogruppen, HR 0,85 (95 % KI 0,73–0,98; $p = 0,026$). Biverkningarna var få och precis som i studien FOURIER framkom en signifikant skillnad endast visavi hudreaktioner efter subkutan injektion.

Genom dessa studier har vi fått bevis på att PCSK9-behandling utöver behandling med maximal statinder sänker LDL-rentav till värden under 0,5 mmol/l och effektivt minskar risken för hjärt- och kärlsjukdom och död. Nämnas bör dessutom att endast ett fåtal patienter behandlades med ezetimib i dessa studier så man vet inte hur stor behandlingseffekt hade uppnåtts med så kallad trippelbehandling. Däremot kan man med hjälp av behandlingsresultaten utifrån studierna FOURIER respektive ODYSSEY säga att den sista pusselbiten i kolesterolhypotesen har lagts: ju mer LDL-kolesterol reduceras, desto större blir den kliniska vinsten.

Framtidsutsikter

Det pågår livlig forskning och nya läkemedel mot höga blodfetter framställs nästan på löpande band. EU har nyligen godkänt två läkemedel för behandling av hyperlipidemi.

Inklisiran (Leqvio®) är ett läkemedel som verkar genom ”small interfering RNA” (siRNA) och hämmar syntesen av PCSK9-proteinet i levern. Inklisiran ges som subkutan injektion två gånger om året. Ett annat preparat är bempedinsyra (Nilemdo®), en hämmare av adenosintrifosfatcitratlyas (ACL) som sänker nivåerna av LDL-kolesterol genom att hämma kolesterolsyntesen i levern. Nya läkemedel för att minska halten av aterogent Lp(a) är även under framställning.

Avslutning

Kranskärslsjukdom utvecklas under loppet av en lång tid och därmed bör preventionen vara långsiktig. Det råder ingen tvekan om att LDL-kolesterol är en viktig och påverkbar riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Behandlingen måste alltid bedömas individuellt och levnadsvanorna är grunden för all behandling. Om risken att insjukna i kranskärslsjukdom bedöms som stor måste farmakologisk behandling inledas i ett tidigt skede. Vid såväl primär som sekundär prevention av hyperlipidemi bör man aktivt eftersträva att nå de skärpta behandlingsmålen för LDL-kolesterol. Där kommer man långt med hjälp av statin och ezetimib. Dock icke att förglömma PCSK9-hämmare till högriskpatienter. Avslutningsvis bör det betonas att vid behandling av hyperlipidemi vid prevention av kranskärslsjukdom gäller att ju högre risk desto lägre nivå av LDL-kolesterol bör eftersträvas.

Marit Granér
marit.graner@hus.fi

Bindningar: Utbildnings- och konsultations-samarbete med läkemedelsföretagen Amgen, Novartis och Sanofi.

Referenser

1. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016;352:i721.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12-85.
3. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-39.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SH, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guideline for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90.

5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376 (9753):1670-81.
6. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566-79.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
8. Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 25.01.2021).
9. Eckardstein AV. Lipoprotein(a). *Eur Heart J* 2017;38:1530-32.
10. Tsimikas S, Gortds P, Nora P, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 2020;41:2275-84.
11. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD ym. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circ* 2014;129:S102-138.
12. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis *Circ* 2011;124:789-795.
13. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959-967.
14. Stroses ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
15. Joy TR, Monjed A, Zou GY, Hegele RA et al. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med* 2014;160:301-310.
16. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
17. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis over 21 000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;223:251-261.
18. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi Pasquale. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;201:247-252.
19. Ajufo E, Rader DJ. Recent advances in the pharmacological management of hypercholesterolemia. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:436-446.
20. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563-567.
21. Gupta K, Ali S, Sanghera RS. Pharmacological options in atherosclerosis: a review of the existing evidence. *Cardiol Ther* 2019;8:5-20.
22. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet* 2008;371:1547-49.
23. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet* 2019;394:2173-85.
24. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 2020;396:1644-52.
25. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2020;396:1637-43.
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
28. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a pre-specified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71.
29. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

Summary

Treatment of hyperlipidemia in prevention of coronary artery disease

Coronary artery disease (CAD) caused by atherosclerosis is the single most common cause of death. Atherosclerosis develops over decades emerging already at young age. Hyperlipidemia plays a key role in the development of atherosclerosis. Risk factor assessment and estimation of lifetime risk for CAD remain cornerstones in the management of hyperlipidemia. Recent evidence suggests that "the lower the cholesterol the better". Accordingly, the treatment goals for hyperlipidemia have been reestablished. Lifestyle changes are important. For drug therapy, statins are first-line treatment, but in the highest risk patients, consideration can be given to adding non-statin drugs including ezetimibe and PCSK9 inhibitors.

Behandling av hjärtsvikt för bättre prognos och större livskvalitet

JOHAN LASSUS

Hjärtsvikt är ett kliniskt syndrom med varierande klinisk bild och etiologi. Ekokardiografi är centralt för diagnostiken. Trots att klassificeringen i systolisk och diastolisk hjärtsvikt utifrån ejektionsfraktionen kan kännas konstgjord, är indelningen kliniskt betydelsefull för behandlingen. Den farmakologiska behandlingen utgår från neurohumoral blockad genom inhibition av renin-angiotensin-aldosteron-axeln och det sympatiska nervsystemet. Denna behandlingsprincip har i flera studier konstaterats minska morbiditet och mortalitet hos patienter med hjärtsvikt. SGLT2-hämmarna, ursprungligen läkemedel för behandling av typ 2-diabetes, har konstaterats vara effektiva preparat och förbättra prognosen specifikt vid hjärtsvikt.

Däriigenom vilar den moderna behandlingen av hjärtsvikt på fyra grundpelare: ACE-hämmare, betablockerare, mineralokortikoidreceptorantagonister och SGLT2-hämmare. Sakubitril/valsartan är en kombinerad angiotensinreceptorblockerare och neprilysinhämmare och ersätter ACE-hämmare hos allt fler patienter med systolisk hjärtsvikt. Dessutom behövs oftast diuretika för att minska symtomen och behandla vätskeretention.

Hjärtsviktsbehandlingen är således polyfarmakologi och livslång. Detta medför en betydande utmaning för patienten, även ekonomiskt, och frågor kring behandlingsföljksamhet blir ofta aktuella. Patienten har en avgörande roll när det gäller egenvård, livsstilsrekommendationer, fysisk aktivitet och motion. Nyttan av effektiv samlad behandling ses i form av ett längre liv med god livskvalitet och minskade sjukvårdskostnader för samhället.

Inledning

Hjärtsvikt är ett syndrom som karakteriseras av nedsatt prestationsförmåga, trötthet och andnöd. Symtomen är på inget sätt specifika för hjärtsvikt utan kan vara mångahanda och dessutom variera i intensitet och över tid. Ekokardiografi är det centrala verktyget för att ställa diagnosen och att avgöra vilken typ av hjärtsvikt det är frågan om. Hjärtsvikt klassificeras som systolisk om vänster kammars ejektionsfraktion (left ventricular ejection fraction – LVEF) är nedsatt ($LVEF < 40\%$). Numera är den diastoliska hjärtsvikten med normal ($LVEF > 50\%$) eller nästan normal ($LVEF 40\text{--}50\%$) ejektionsfraktion den van-

ligaste formen av hjärtsvikt. Utredning av etiologin har förstås stor betydelse för möjligheterna att sätta in specifik behandling av den bakomliggande orsaken. Således bör stor vikt fästas vid diagnostiken, dels för att symtomatologin kan vara svårtolkad, dels för att en korrekt ställd diagnos och fastställd etiologi är av grundläggande betydelse för vidare handläggning av patienten.

Målet med behandlingen är att minska morbiditeten (besvärande symtom och behov av sjukhusvård) och mortaliteten. Hjärtsviktsbehandling med positiv effekt på morbiditet och mortalitet baserar sig på farmakologisk hämning av den neurohumorala responsen, framför allt renin-angiotensin-aldosteron-systemet och det autonoma sympatiska nervsystemet. Vid hjärtsvikt leder överaktivitet av dessa system, vars fysiologiska uppgift är att reglera hjärt- och kärlfunktioner, till kronisk belastning på cirkulationsorganet. SGLT2-hämmarna representerar en i sammanhanget helt ny kategori av läkemedel för behandling av hjärtsvikt.

SKRIBENTEN

Johan Lasso, MD, docent i kardiologi, specialist i inre medicin och kardiologi.
Överläkare i kardiologi vid Jorvs sjukhus,
Hjärt- och lungcentrum, HUS.

Modern hjärtsviktsbehandling omfattar ett mycket brett spektrum av läkemedel och syftar till att återställa den neurohumorala balansen och bibehålla hjärtats normala struktur och funktion. Även om neurohumoral obalans är karakteristiskt för alla typer av hjärtsvikt, är den prognostiska nyttan av behandlingen vetenskapligt dokumenterad främst vid systolisk hjärtsvikt. Större förståelse för och nya insikter i diastolisk hjärtsvikt med information om hjärtats struktur, funktion och metabolism kommer förhoppningsvis att leda till en behandlingsstrategi med väl belagd prognostisk effekt även hos dessa patienter. Ett genombrott har nyligen skett med SGLT2-hämmarna.

Ingrepp såsom myokardiell revaskularisering, klaffåtgärder eller pacemakerbehandling kommer inte att diskuteras, trots att dessa i vissa situationer är av central betydelse för att förbättra prognosen. Den icke-farmakologiska behandlingens (tabell 1) betydelse både för patienter med systolisk och för patienter med diastolisk hjärtsvikt kan inte nog poängteras. Att patienten själv tar ansvar för sin behandling, egenvården, innefattar regelbunden medicinering, livsstilsförändringar, fysisk aktivitet och motion har vid hjärtsvikt vetenskapligt dokumenterade positiva effekter på morbiditet och mortalitet.(1)

Hämning av renin-angiotensin-aldosteron-systemet

ACE-hämmare

ACE-hämmare är förstahandspreparat för behandling av hjärtsvikt och bör ordinerars till alla patienter med systolisk hjärtsvikt. (1) Behandling med ACE-hämmare minskar mortaliteten, men även behovet av sjukhusvård och hjärtsviktsrelaterade symtom, och förbättrar därigenom livskvaliteten.(2) ACE-hämmare rekommenderas även för patienter med diastolisk hjärtsvikt, trots att den positiva effekten på prognosen inte är lika stark som vid systolisk hjärtsvikt. Hämning av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) har blodtryckssänkande effekt och minskar den hypertrofiska och profibrotiska effekten av angiotensin II.

ACE-hämmare bör vidare ordinerars till patienter med nedsatt systolisk funktion (LVEF < 40–45 %) till exempel efter hjärtinfarkt, även utan manifest hjärtsvikt. ACE-hämmare skyddar vänster kammare från ”remodellering” och förhindrar eller fördröjer utvecklingen av klinisk symtomatisk hjärtsvikt.

ACE-hämmare påbörjas i liten dos och doseringen ökas stegvis till rekommenderad eller högsta tolererade dos. I öppenvården kan dosändring ske med 2–4 veckors mellanrum,

Tabell 1. Icke-farmakologisk behandling av hjärtsvikt.

Icke-farmakologisk rådgivning	Rekommendation
Fysisk aktivitet och motion	Regelbunden (gärna 20–30 minuter dagligen) fysisk aktivitet och anpassad träning. Både konditionsträning och muskelträning, om möjligt handledd individuell träning eller gruppträning.
Alkohol	Måttligt alkoholintag, undvik mer än motsvarande 1–2 standardglas per dag. Total abstinens rekommenderas vid alkoholkardiomyopati.
Rökning, droger	Rökstopp, avstå från användning av droger
Sömn	Regelbunden och tillräcklig sömn. Beakta eventuell sömnapné.
Vätske- och näringsintag	Undvik överdrivet vätskeintag (normalt räcker < 2–2,5 liter/dygn). Ge akt på situationer med dehydrering. Allsidig och tillräckligt näringsrik kost, med lågt saltintag (< 5g/dygn). Uppföljning av vikt (vätskeretention eller viktnedgång p.g.a. malnutrition eller kakexi).
Sexuell aktivitet	Möjlighet till sexuell aktivitet utifrån livssituation och symtombild, individuell rådgivning för att förebygga och lösa eventuella hinder relaterade till hjärtsvikt och hjärtläkemedel.
Vaccinationer	Vaccinering för influensa, pneumokocker och covid-19.

Den icke-farmakologiska behandlingen tas dock inte upp närmare i detalj i denna artikel, där fokus ligger på den farmakologiska behandlingen.

medan dosen kan ökas betydligt snabbare hos patienter i sjukhusvård. Vid varje doshöjning kontrolleras blodtryck, kreatininvärde och elektrolyter. En måttlig kreatininstegring (upp till 50 % från basvärde eller högst till 250 µmol/l) samt ett kaliumvärde på högst 5,5 mmol/l accepteras och bör inte leda till avbrott i medicineringen. Förändringar i kalium och kreatinivärden bör dock följas upp. Patienten bör informeras om behovet av regelbunden uppföljning samt de vanligaste biverkningarna av behandlingen (t.ex. hosta) och en liten risk för angioödem.

Angiotensinreceptorblockerare

Patienter intoleranta för ACE-hämmare (t.ex. hosta) kan ordinerar angiotensinreceptorblockerare (tabell 2). Dessa preparat hämmar också renin-angiotensin-axeln med en farmakologisk verkan lik ACE-hämmarna. I kliniska studier har dock effekten på de prognostiska resultatmåttarna varit något blygsammare än för ACE-hämmare. Möjligheten att byta till sakubitril/valsartan (se ARNI nedan) hos patienter med systolisk hjärtsvikt bör också beaktas.

Mineralokortikoidreceptorantagonister

Spironolakton (och eplerenon) är mineralokortikoidreceptorantagonister (MRA) som blockerar effekterna av bland annat aldosteron. Aldosteronnivåerna ökar vid hjärtsvikt till följd av både RAAS och sympatikusaktivering, och höga nivåer kan konstateras trots ACE-hämning och betablockad. Genom att blockera aldosteroneffekten minskar man de aldosteronmedierade profibrotiska effekterna på hjärtmuskeln och blodkärlen. Vidare har spironolakton en mild diuretisk effekt och är ett bra alternativ till patienter med tendens till hypokalemi till följd av andra diuretika.

Mineralokortikoidreceptorantagonister (MRA) har visat sig ha gynnsamma effekter på prognosen (mortalitet och vårdperioder på sjukhus) vid systolisk hjärtsvikt när de kombineras med ACE-hämmare och betablockerare. (3–5)

En obehaglig biverkning är gynekomasti (cirka 10 % av manliga användare). Eplerenon är ett aldosteronreceptorselektivt preparat och ger mer sällan gynekomasti. Däremot bör man vara medveten om risken för hyperkalemi med bägge preparaten och tänka på att de inte lämpar sig för patienter med eGFR lägre än 30 ml/min.

Betablockerare för behandling av hjärtsvikt

Aktivering av det sympatiska nervsystemet är en central mekanism vid utvecklingen av hjärtsvikt, och denna överaktivitet kan hindras med betablockerare. Behandling med betablockerare hämmar signaler från sympatikus, dämpar responsen på sympatikotoni och stresshormoner, såsom noradrenalin.

Betablockerare minskar mortaliteten hos patienter med hjärtsvikt med upp till en tredjedel. Orsaken är i första hand minskad risk för (fatale) arytmier. I kliniska studier noterades även färre sjukhusvistelser hos patienter som behandlades med betablockerare än patienter som behandlades med placebo. (6) Dessa resultat har återigen konstaterats främst hos patienter med systolisk hjärtsvikt eller nedsatt vänsterkammarmfunktion efter hjärtinfarkt. Därför bör alla patienter med nedsatt ejektionsfraktion (dvs. LVEF < 40 %) ordinerar betablockad, om ingen kontraindikation föreligger. (1) Doseringsintervallen presenteras i tabell 2.

Angiotensinreceptorblockerare och neprilysinhämmare (ARNI)

Betydelsen av neurohumoral modulering vid behandling av systolisk hjärtsvikt förstärks ytterligare av resultaten från studien Paradigm-HF. (7) Behandling med LCZ-696, en kemisk kombination av angiotensinreceptorblockeraren valsartan och neprilysinhämmaren sakubitril, minskade mortaliteten med 20 procent jämfört med ACE-hämmare. Behandling med sakubitril/valsartan resulterade även i både färre sjukhusvistelser och större symtomlindring. Neutral endopeptidas (NEP), det vill säga neprilysin, är ett enzym som deltar i nedbrytningen av vasoaktiva substanser, bland annat natriuretiska peptider, bradykinin och adrenomedullin. NEP-hämning leder till ökad aktivitet hos de ur patofysiologiskt perspektiv balanserande natriuretiska peptidsystemen med fördelaktiga kliniska följder för patienter med hjärtsvikt. En neprilysinhämmare måste alltid kombineras med effektiv RAAS-blockad för att undvika oönskade biverkningar av diverse andra vasoaktiva substanser, och därigenom finns enbart ett kombinationspreparat (ARNI) på marknaden.

De övertygande resultaten från studien Paradigm-HF har gett ARNI en central roll vid behandlingen av systolisk hjärtsvikt och rekommenderas av en del instanser som för-

stahandsval vid sidan om betablockerare och MRA. (8) Kostnadsfrågor och FPA:s ersättningskriterier begränsar i viss mån användningen av sakubitril/valsartan för behandling av systolisk hjärtsvikt i Finland.

SGLT2-hämmare

Ett stort intresse för SGLT2-hämmarna som preparat vid hjärtsvikt väcktes efter övertygande observationer från diabetesstudier, som visade att behandling med SGLT2-hämmare ledde till betydligt färre sjukhusvister till följd av hjärtsvikt. (9) Mekanismerna var då som nu inte helt klarlagda, men teorier finns kring diuretisk effekt, sänkt blodtryck

och förändrad myokardiell ämnesomsättning. Den första randomiserade studien bland hjärtsviktspatienter, DAPA-HF, visade slående resultat. Behandling med SGLT2-hämmaren dapagliflozin ledde till minskad kardiovaskulär mortalitet samt betydligt färre sjukhusvister hos patienter med systolisk hjärtsvikt. (10) En andra studie med SGLT2-hämmaren empagliflozin, Emperor-reduced, bekräftade de positiva effekterna vid systolisk hjärtsvikt. Resultaten var oberoende av om patienterna var diabetiker eller inte. (11) Bägge studierna visade också att behandling med en SGLT2-hämmare har en skyddande effekt på njurfunktionen, vilket är ytterligare en viktig aspekt vid hjärtsvikt. (12) SGLT2-

Tabell 2. Dosering av läkemedel för behandling av hjärtsvikt.
(bearbetad efter referens 1 och Käypä Hoito Sydämen vajaatoiminta [Duodecim 2017])

Preparat	Ingångsdos	Behandlingsdos
RAAS-hämmare		
Enalapril	2,5 mg x 2	20–40 mg/dygn
Ramipril	1,25–2,5 mg x 1–2	10 mg/dygn
Lisinopril	2,5–5 mg x 1	20 mg/dygn
Perindopril	2,5 mg x1	5 mg
Candesartan	4 mg x 1	32 mg/dygn
Losartan	12,5–25 mg x 1	100–150 mg/dygn
Valsartan	40 mg x 1	320 mg/dygn
Betablockerare		
Bisoprolol	1,25 mg x 1–2	10 mg/dygn
Karvedilol	3,125–6,25 mg x 1–2	50 mg/dygn
Metoprolol	12,5–25 mg x 1–2	200 mg/dygn
MRA		
Spironolakton	12,5 mg x1	25–50 mg/dygn
Eplerenon	25 mg x 1	50 mg/dygn
SGLT2-hämmare		
Dapagliflozin	10 mg x 1	10 mg x 1
Empagliflozin	10 mg x 1	10 mg x 1
ARNI		
Sakubitril/valsartan	24/26 mg x 2 49/51mg x 2	97/103 mg x 2
Diuretika		
Furosemid	20–40 mg x 1	250–500 mg/dygn
HCTZ	12,5–25 mg x 1	50 mg/dygn
Indapamid	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1
Metolazon	1,25 mg x 1	Max. 5 mg/dygn

hämmarnas nefroprotektiva effekt har kunnat konstateras även i studier på diabetiker och andra med (icke-diabetisk) njursjukdom.

Vid flertalet behandlingar med prognostisk betydelse är det svårt att för den enskilda patienten påvisa konkret effekt för sjukhusvister eller livslängd. Tvärtom kan lindriga symptom och god prestationsförmåga ge en känsla av tillfrisknande och väcka tveksamhet till behandlingens fortsatta nytta och nödvändighet. Det är därför viktigt att motivera patienten till kontinuerlig medicinering och poängtera att de eftersträlvade effekterna enbart nås med regelbunden och långsiktig behandling.

Övriga preparat

Digoxin spelar en allt mindre roll i dagens farmakologiska behandling av hjärtsvikt. Användningen inskränker sig i praktiken till behandling av för hög kammarfrekvens hos patienter med samtidigt förmaksflimmer eller hos patienter med systolisk hjärtsvikt och refraktära symptom trots ovan nämnda behandlingar. Hos patienter som står på digoxin rekommenderas mätning av digoxinkoncentrationen med en lämplig behandlingsnivå kring 0,7–1,0 ng/l.

Vericiguat är en löslig stimulator av guanylatcyklasreceptorn och verkar via kväveoxid-medierade mekanismer på endotelfunktionen. Studien Victoria jämförde vericiguat med placebo hos patienter med systolisk hjärtsvikt (LVEF < 45 %) och visade på en reduktion med 10 procent av det primära resultatmålet (kardiovaskulär mortalitet eller sjukhusvistelse p.g.a. förvärrad hjärtsvikt). Det positiva resultatet drevs främst av minskat antal sjukhusvister. (13) Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) godkände vericiguat (Verquvo®) för behandling av systolisk hjärtsvikt i maj 2021.

Omecamtiv mecarbil är en selektiv myosin-aktivator, som påverkar hjärtmuskelcellens kontraktion. I studien Galactic-HF kunde man se en liten men statistiskt signifikant reduktion i det primära resultatmålet (förvärrad hjärtsvikt eller kardiovaskulär mortalitet) vid behandling med omecamtiv mecarbil hos patienter med symptomatisk systolisk hjärtsvikt (LVEF < 35 %). Den kardiovaskulära mortaliteten skiljde sig inte mellan behandlingsgrupperna. (14)

Vilken roll vericiguat eller omecamtiv mecarbil kommer att få i den kliniska arsenalen för behandling av systolisk hjärtsvikt återstår att se.

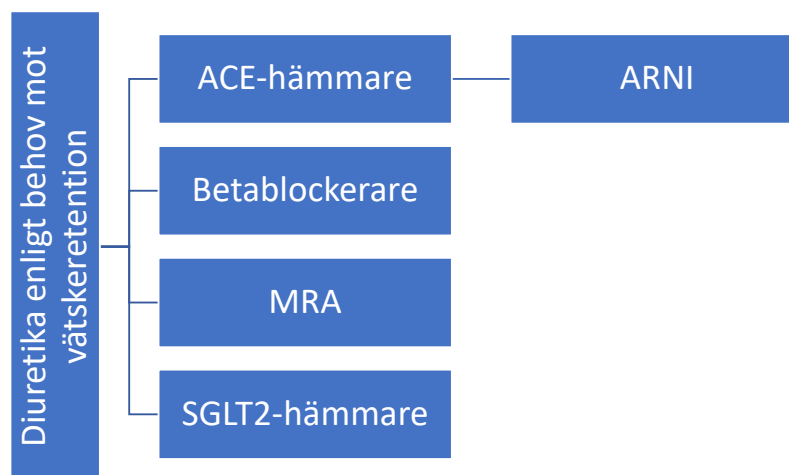
Behandling av diastolisk hjärtsvikt

Överlag har det varit sparsamt med vetenskapliga studier som påvisat positiv effekt på prognosen hos patienter med hjärtsvikt och normal EF (diastolisk hjärtsvikt). Blockad av RAAS har studerats intensivt, tyvärr med ganska neutrala resultat. (15) Ingen behandling har påvisats inverka mortaliteten, medan vissa studier antytt en effekt med färre sjukhusvister på grund av hjärtsvikt. Trots att den kliniska manifestationen har många likheter med systolisk hjärtsvikt, verkar patofysiologin vid diastolisk hjärtsvikt vara mångfacetterad och otillräckligt kartlagd. Patientmaterialet uppvisar många skillnader: högre medelålder, större andel kvinnor, mer hypertension och ofta ett flertal bakomliggande sjukdomar hos patienter med diastolisk hjärtsvikt. Trots att upp till hälften av patienterna har just denna typ av hjärtsvikt och mortaliteten är hög, ger de allmänna behandlingsriktlinjerna bara knapphändig vägledning i handläggningen.

Såsom vid systolisk hjärtsvikt används diuretika för att lindra symptomen och kontrollera vätskeretention. Målsättningen är också att effektivt behandla de bakomliggande kardiovaskulära och icke-kardiovaskulära sjukdomarna, där farmakologisk RAAS-blockad med fördel kan ingå. ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare är effektiva blodtrycksmediciner, och de positiva kardiovaskulära effekterna av dessa preparat är väl dokumenterade i olika sammanhang. Trots avsaknad av studier som visat förbättrad prognos specifikt hos patienter med diastolisk hjärtsvikt, rekommenderas ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare som förstahandspreparat.

Betablockerare är ofta indicerade då flertalet patienter har förmaksflimmer, antingen paroxysmalt eller kroniskt. Betablockerare är användbara både som antiarytmisk behandling för att upprätthålla sinusrytm och för kontroll av hjärtfrekvensen vid kroniskt förmaksflimmer. God frekvenskontroll är speciellt viktigt vid diastolisk hjärtsvikt. Vidare fungerar betablockerare som antiischemisk behandling hos patienter med kranskärslssjukdom. I studien Seniors förbättrade nebivolol, en betablockerare med vasodilaterande egenskaper, prognosen jämfört med placebo hos äldre (≥ 70 år) patienter med hjärtsvikt. Trots att majoriteten i studien led av systolisk hjärtsvikt, hade en tredjedel av patienterna i Seniores en LVEF under 35 procent, och den positiva effekten

Grundpelare vid behandling av systolisk hjärtsvikt



av nebivolol verkade vara oberoende av LVEF. (16) Övriga studier som skulle visa prognostisk nytta av betablockad vid diastolisk hjärtsvikt saknas.

Den antifibrotiska effekten av MRA borde i teorin medföra gynnsamma effekter också hos patienter med diastolisk hjärtsvikt. Trots att Topcat-studien med spironolakton vid diastolisk hjärtsvikt (LVEF > 45 %) var neutral, har resultaten debatterats flitigt eftersom en sekundär analys antydde att patientvalet kan ha spelat en avgörande roll för utfallet i studien. (17) Studien Paragon-HF undersökte effekten av ARNI hos patienter med diastolisk hjärtsvikt, men missade det primära resultatmålet med en hårsån och resultaten bedömdes som neutrala. (18)

”Absence of evidence is not evidence of absence” skrev Altman och Bland för över ett kvarts sekel sedan med hänvisning till vår tolkning av resultaten av randomiserade kliniska prövningar. (19) Varför har det varit så svårt att se någon tydlig positiv effekt på prognosen vid behandling av diastolisk hjärtsvikt? Saknar de studerade behandlingarna effekt eller har studierna bara varit oförmögna att påvisa effekt? Har patienterna som ingått i studierna verkligen haft diastolisk hjärtsvikt, då den centrala gemensamma nämnaren är en normal eller nästan normal ejektionsfraktion? Skiljer sig diastolisk hjärtsvikt så avgörande från systolisk hjärtsvikt att behandling som är effektiv för den ena inte är det för den andra?

Ett genombrott skedde dock nyligen genom studien Emperor-Preserved, där behandling

med SGLT2-hämmaren empagliflozin var effektivare än placebo avseende det primära resultatmålet (kardiovaskulär mortalitet och behov av sjukhusvård för hjärtsvikt). (20) Alla patienter i studien hade en LVEF lägre än 40 procent, och majoriteten stod även på RAAS-hämmare och betablockerare. Den positiva effekten nåddes i första hand genom färre sjukhusvistelser på grund av hjärtsvikt, medan ingen tydlig skillnad mellan grupperna observerades gällande kardiovaskulär mortalitet. Förhoppningsvis kan de positiva effekterna av SGLT2-hämmare hos patienter med diastolisk hjärtsvikt bekräftas i andra pågående studier.

Sammanfattning

Behandling av systolisk hjärtsvikt står på stadig vetenskaplig grund och förbättrar prognosen genom att minska mortaliteten, förhindra sjukhusvistelser och leda till bättre livskvalitet genom symtomlindring och bättre prestationsförmåga. Behandlingen syftar till effektiv neurohumoral blockad med tillägg av SGLT2-hämning, vars exakta kardiella mekanismer än så länge är okända. Diuretika används hos största delen av patienter med hjärtsvikt, men kan trappas ned om patienten förblir stabil.

Riktlinjerna för behandling av patienter med diastolisk hjärtsvikt är i stor utsträckning desamma. Det verkar troligt att SGLT2-hämmarna blir förstahandsval på grundval av vetenskapligt dokumenterad effekt av

behandlingen, men RAAS-hämmare och beta-blockerare har även i fortsättningen en central roll hos de flesta patienter med diastolisk hjärtsvikt. Då antalet och andelen patienter med diastolisk hjärtsvikt kontinuerligt ökar är fortsatta studier dock av avgörande betydelse för framtida behandling.

Läkemedelsbehandling av hjärtsvikt är alltid långvarig polyfarmaci, vilket ställer krav både på vårdgivare och på patienter för att upprätthålla en hög behandlingsfölsamhet. En fungerande vårdkedja stöder patienten i egenvården, även på de icke-farmakologiska behandlingsområdena.

Johan Lasso

johan.lassus@hus.fi

Bindningar: Arvode för föreläsningar och expertuppdrag: AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, RocheDiagnostics, ViforPharma.

Referenser

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995 May 10;273(18):1450-1456.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999 Sep 2;341(10):709-717.
- Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther 2001 Jan;15(1):79-87.
- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011 Jan 6;364(1):11-21.
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassel B, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ 2013 Jan 16;346:f55.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
- Thomas M, Maddox, James L. Januzzi, Larry A. Allen, Khadijah Brethett, Javed Butler, Leslie L. Davis, Gregg C. Fonarow, Nasrien E. Ibrahim, JoAnn Lindenfeld, Frederick A. Masoudi, Shweta R. Motiwala, Estefania Oliveros, J. Herbert Patterson, Mary Norine Walsh, Alan Wasserman, Clyde W. Yancy, Quentin R. Youmans. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. JACC 2021 (77); 6, pp 772-810,
- Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, Bauersachs J, Anker SD, Ray R, Çavuşoğlu Y, Polovina M, Metra M, Ambrosio G, Prasad K, Seferović J, Jhund PS, Dattilo G, Čelutkienė J, Piepoli M, Moura B, Chioncel O, Ben Gal T, Heymans S, de Boer RA, Jaarsma T, Hill L, Lopatin Y, Lyon AR, Ponikowski P, Lainščak M, Jankowska E, Mueller C, Cosentino F, Lund L, Filippatos GS, Ruschitzka F, Coats AJS, Rosano GMC. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020 Sep;22(9):1495-1503. doi: 10.1002/ehf.1954. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32618086.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bøhlhåvek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Böchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiere E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020 Sep 19;396(10254):819-829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32877652.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1883-1893.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):105-116.
- Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 22;5(5):CD012721. doi:10.1002/14651858.CD012721.
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Flather MD; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 9;53(23):2150-8.
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Heitner JF, Lewis EF, O'Meara E, Rouleau JL, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, McKinlay SM, Pitt B. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. Circulation. 2015 Jan 6;131(1):34-42.

-
- 18 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Dünken HD, Gonçalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1609-1620.
- 19 Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ*. 1995 Aug 19;311(7003):485.
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

Summary

Treatment of heart failure for improved prognosis and quality of life.

The pharmacological triad of ACEi, beta-blocker and MRA has recently been complemented by the SGLT2 inhibitors, which now form the “fabulous four” to effectively reduce morbidity and mortality in the treatment of HFrEF. The ARNI sacubitril/valsartan may replace the ACEi to further optimize efficacy. Diuretics are used in most patients to manage congestion and fluid retention but may be tapered in asymptomatic patients with euvoolemia.

Although the effect on morbidity and mortality is not well established, management of HFpEF are based on similar principles. While sacubitril/valsartan is not yet approved for HFpEF, a recent breakthrough with SGLT2 inhibitors provides first evidence of a therapy with proven beneficial effects in patients with HFpEF

Kateterbehandling vid aortastenos och mitralisinsufficiens

JANNE RAPOLA, SEBASTIAN DAHLBACKA OCH MIKA LAINE

Kateterbehandling av aortaklaffen med biologiskt aortaklaffbyte (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) har ökat rejält de senaste åren och blivit behandlingsstandard för patienter som bedömts ha förhöjd operationsrisk (1). I patientvalet har vi på HUS följt de europeiska behandlingslinjerna. Det innebär att hjärtteamet bestående av kardiologer och hjärtkirurger tillsammans fattar beslutet om behandlingsmetod och att patienter under 75 år i första hand behandlas kirurgiskt. Nya forskningsresultat visar att yngre lågriskpatienter kan behandlas med minst lika goda resultat (dödlighet, stroke, rehospitalisering) som vid kirurgiska aortaklaffbyten (surgical aortic valve replacement, SAVR) ett år efter åtgärden (2, 3). Långtidsresultat från TAVI finns dock ännu inte. Med beaktande av att SAVR med biologisk klaff ger goda resultat på upp till 20 års sikt (4), får vi fortfarande vänta länge innan vi verkligen kan dra några slutsatser om det bästa behandlingsalternativet för lågriskpatienter.

När det gäller mitralisklaffen är behandlingen tekniskt sett svårare, eftersom mitralisklaffen är sämre tillgänglig via kateter och eftersom den strukturellt och funktionellt är mer komplicerad än aortaklaffen. Än så länge grundar sig den enda allmänt använda behandlingen på att foga ihop klaffbladen med clips vid läckagestället. För behandlingen lämpar sig patienter med mitralisprolaps som är i för dåligt tillstånd att opereras, och patienter med svår (sekundär) mitralisinsufficiens i samband med hjärtsvikt. Rätt utvalda patienter har nytta av denna behandling för både symtom och prognos. Konstgjorda klaffar som appliceras via kateter i mitralisläget är under utveckling, men det är fortfarande lång väg till mer utbrett kliniskt bruk.

Inledning

Utvecklingen av invasiv behandling av klaffel har i hög grad gått från öppen hjärtkirurgi till kateteringrepp. Särskilt behandlingen av aortastenos har revolutionerats i och med att katetertechnikerna har tagits fram. Utvecklingen av kateterbehandlingar för mitralisinsufficiens har gått långsammare och än så länge används bara en teknik mer allmänt. Vi behandlar situationen för kateterbehandlingar separat för dessa klaffel.

SKRIBENTERNA

Janne Rapola, MD, specialist i inre medicin och kardiologi, Hjärt- och lungcentrum, HUS.

Sebastian Dahlbacka, MD, specialist i hjärt-, thorax- och kärlkirurgi, Hjärt- och lungcentrum, HUS.

Mika Laine, docent, specialist i inre medicin och kardiologi, överläkare i kardiologi, Hjärt- och lungcentrum, HUS.

Aortastenos

Aortastenos orsakar en tryckgradient mellan vänster kammare och aorta. Tillståndet är oftast progressivt, och därför är uppföljning av dessa patienter ytterst viktigt. En åtgärd är indicerad om tryckgradienten blir betydande (medelgradient > 40 mmHg, flödes hastighet > 4 m/s eller öppningsareal för aortaklaffen < 1 cm²) och patienten utvecklar symtom. Konservativt behandlad orsakar en symtomatisk, betydande aortastenos snabbt hjärtsvikt och upp till 50 procents mortalitet inom ett år från uppkomsten av symtom (5). Enda undantaget för att inte göra TAVI eller SAVR på en symtomatisk aortastenopatent är att den förväntade kvalitativa livslängden är mindre än ett år till följd av komorbiditeter (1).

Val av åtgärdsmetod

Vid valet av åtgärdsmetod bör dels patient-specifika aspekter, den individuella risken för kirurgi och genomförbarheten av TAVI, dels lokal expertis och resultat (tabell 1) tas i beaktande. Valet görs av ett hjärtteam bestå-

Tabell 1. Aspekter som hjärtteamet bör ta i beaktande före val av åtgärdsmetod.

	Förespråkar TAVI	Förespråkar SAVR
Patientkaraktäristik		
STS/Euroscore II riskpoäng < 4 %		✓
STS/Euroscore II riskpoäng ≥ 4 %	✓	
Ålder < 75 år		✓
Tidigare hjärtkirurgi	✓	
Anatomiska och tekniska aspekter		
God access för transfemoral TAVI	✓	
Följd av strålbehandling	✓	
Porslinaorta	✓	
Förväntad patient-protesmismatch	✓	
Svår bröstkorgsdeformation eller skolios	✓	
Behov av annan öppen hjärtkirurgi		
Endokardit		✓
Betydande kranskärlssjukdom		✓
Betydande mitralisklaffsjukdom		✓
Betydande trikuspidalisklaffsjukdom		✓
Ascenderande aortaaneurysm		✓
Septal hypertrofi och myektomibehov		✓

Modifierad från Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ: 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739–2791

ende av både kardiologer och hjärtkirurger i samförstånd med patienten.

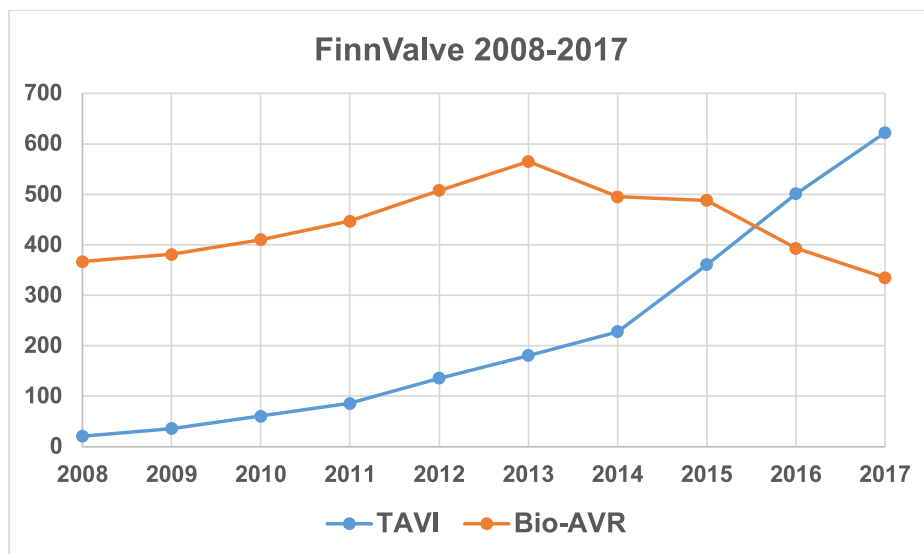
Kirurgiskt aortaklaffbyte och valve-in-valve

Biologisk SAVR rekommenderas för patienter i ålderskategorin 65–75 år (1). Fördelen med en biologisk aortaklaffprotes jämfört med en mekanisk klaffprotes är att den inte kräver livslång antikoagulantabehandling, men dess hållbarhet är inte lika bra som med en mekanisk klaffprotes. Fastän risken för klaffdegeneration finns, ökar andelen biologiska SAVR på bekostnad av mekaniska SAVR också i ålderskategorin 60–65 år, dels på grund av att behandlingslinjerna rekommenderar att patientens önskemål bör få inverka, dels på grund av att de flesta patienter önskar en klaff som inte kräver livslång antikoagulantabehandling. Också möjligheten att göra TAVI med så kallad valve-in-valve inverkar på valet, det vill säga att den gamla degenererade biologiska aortaklaffen ersätts senare med kateterteknik. I detta tankesätt bör det dock beaktas att dödligheten ett år efter valve-in-

valve-åtgärden kan vara upp till 25,2 procent (6), om man i den primära operationen har satt in en för liten (≤ 21 mm) klaffprotes. På HUS gjordes 9 procent av alla TAVI med valve-in-valve 2020. Fastän SAVR via full sternotomi anses vara den gyllene standarden, har aortaklaffkirurgin också utvecklats och många centra profilerat sig inom miniinvasiva aortaklaffoperationer (7). Med denna metod har man kunnat påvisa att patienterna ofta kan hemförlovas tidigare och att smärtorna och andningsfunktionen är bättre. En del kirurgiska aortaklaffproteser lämpar sig enkom för sådana åtgärder i och med att de inte behöver sys ner i aortaanulus, utan kan precis som TAVI snabbt avlossas. Fördelen i jämförelse med TAVI är att paravalvulärt läckage minskar när man rensar bort kalken och att behovet av bestående pacemaker är mindre (8).

TAVI

Ingreppen med TAVI påbörjades i Finland 2008, och de nationella volymerna har ökat betydligt de senaste åren (figur 1). År 2017



Figur 1. Utvecklingen av kateterbehandling vid aortastenosis (TAVI) i Finland 2008–2017.

gjordes sammanlagt drygt 600 TAVI-ingrepp i Finland, vid det laget betydligt fler än öppna aortaklaffoperationer (9). Inom HUS har vi de senaste två åren gjort 300 TAVI per år. Till en början behandlades endast högriskpatienter (Society of Thoracic Surgeons, STS, kalkylerad dödsrisk $\geq 8\%$) med TAVI (10, 11), men nu behandlas också allt fler patienter med intermediär risk (STS score $\geq 4\%$) (12, 13). De facto tycks vi inom HUS också ha börjat behandla lågriskpatienter med TAVI (STS score $< 4\%$), eftersom medelvärde för STS-riskpoäng 2019 var $4,3 \pm 2,0$, medan det 2020 var $3,3 \pm 1,7$. Medelåldern för patienterna har trots det kretsat runt 80 (2019 var medelåldern 80,3 år och 2020 var den 79,7 år).

Den största fördelen med TAVI är att den perioperativa dödligheten är lägre hos högriskpatienter (10) än med öppen aortaklaffkirurgi. I en del studier är dödligheten fortfarande lägre ett och tre år efter åtgärden (14, 15). Grupperna TAVI vs. SAVR verkar jämsa ut sig med tiden så att dödsrisken fem år efter TAVI respektive SAVR är lika (16). När det gäller yngre (medelåldern för patienterna i de aktuella studierna var 73–74 år) lågriskpatienter är än så länge endast 1-årsresultat tillgängliga. Enligt dem är TAVI en minst lika säker metod som SAVR (2, 3). Samtidigt bör man beakta att unga patienters anatomi skiljer sig ofta från äldre patienters (fler bikuspidalklaffar), vilket inverkar negativt på TAVI-resultaten, och att just dessa bikuspidalpatienter utesluts ur prospektiva TAVI-studier. Vidare bör det beaktas hur man senare ska göra när den

biologiska TAVI-klaffen degenererar femton år efter ingreppet. – Blir det en ny valve-in-valve eller SAVR och hur får man efter dessa tillgång till koronaraccess?

Kärlkomplikationer, behov av insättning av bestående pacemaker och paravalvulärt läckage är vanligare komplikationer hos TAVI-patienter, medan svår blödning, akut njursvikt och nytt förmaksflimmer är vanligare hos SAVR-patienter (17). När det gäller risken för stroke verkar det inte vara någon skillnad mellan TAVI och SAVR (13).

Alla patienter som eventuellt kan behandlas med TAVI genomgår en TAVI-CT. På basis av den kan hjärteamet planera och välja den rätta TAVI-klaffen till patienten. Inom HUS sattes 2020 nästan 60 procent in med ballongdilaterad TAVI och resten, 40 procent, med självdilaterande TAVI. Det vanligaste sättet att genomföra TAVI är att föra upp den nya klaffen via en kateter från lumsken, alltså transfemoralt. Inom HUS gjordes 98 procent transfemoralt 2020. Vid perifer arterioskleros och trånga accesskärl används ofta kirurgiska accessrutter, bland de vanligaste är transapikalt via en liten torakotomi. Inom HUS gjordes 2 procent med den metoden 2020. Andelen kirurgiska TAVI har progressivt minskat under åren, dels på grund att instrumentationen har utvecklats (lägre profil på katetrarna och klaffarna), dels på grund att vi samtidigt har gjort ballongdilataationer och stentinsättningar på trånga iliacakärl. De facto verkar TAVI via den transfemorala accessrutten ge färre fall av stroke och lägre

dödlighet än SAVR, vilket inte var fallet med transapikala populationen (12).

På HUS Mejls sjukhus görs TAVI-åtgärderna både i operationssalen och på hjärtstationen, ungefär hälften var. Planeringen och själva ingreppet görs i samarbete mellan kardiologer och hjärtkirurger. Transfemorala ingrepp görs endast i lokalbedövning, och processen har finlipats för att vara snabb och smidig, så att vi utför 4–5 ingrepp i en sal per dag. Jämförelsevis kan det sägas att vi gör ett SAVR-ingrepp per operationssal och dag. TAVI-patienterna återhämtar sig för det mesta fort och den icke-komplicerade majoriteten kan hemförlovas tryggt redan följande dag (18). Genomsnittstiden för sjukhusvistelsen var 2,8 dagar år 2020. Vid utdragen sjukhusvistelse inverkar exempelvis behovet av insättning av bestående pacemaker, vilket legat kring 6 procent de senaste åren på HUS samt utveckling av kärlkomplikationer, vars incidens också markant sjunkit inom HUS från cirka 7,5 till 1,5 procent efter introduktion av en ultraljudsledd MANTA-kärlförslutningsapparat (19). Icke-komplicerade kirurgiska patienter vårdas däremot oftast en vecka på sjukhus innan hemförloving.

Mitralisinsufficiens

Behandling med kateter är fortfarande klart mindre vanlig vid mitralisinsufficiens än vid aortastenosen. Den främsta orsaken är att mitralisklaffen har en komplex struktur och funktion samt att den är svårare att nå med kateter. Med de katetertekniker som för närvarande är tillgängliga närmar man sig mitralisklaffen via en ven, och ingreppet kräver således att förmaksseptum penetreras (transseptal punktion). Konstgjorda strängar (chordae) kan läggas in via hjärtspetsen, och det finns redan nu en konstgjord klaff som opereras in på detta sätt. Dessa transapikala ingrepp kräver dock hjärtkirurgi och operationssalsförhållanden, och den kliniska erfarenheten är fortfarande begränsad.

Mitralisinsufficiens delas in i två grupper beroende på grundorsaken: vid primär mitralisinsufficiens är klaffstrukturerna patologiska, oftast prolaps av klaffbladen. Prolaps är förknippad med att sensträngarna (chordae tendinae) tänjs ut eller rent av brister. Med tiden utvidgas också mitralisanulus. Vid sekundär mitralisinsufficiens är klaffstrukturerna i stort sett normala, medan de omgivande strukturerna förhindrar klaffens normala funktion. Den vanligaste orsaken är skador på vänster

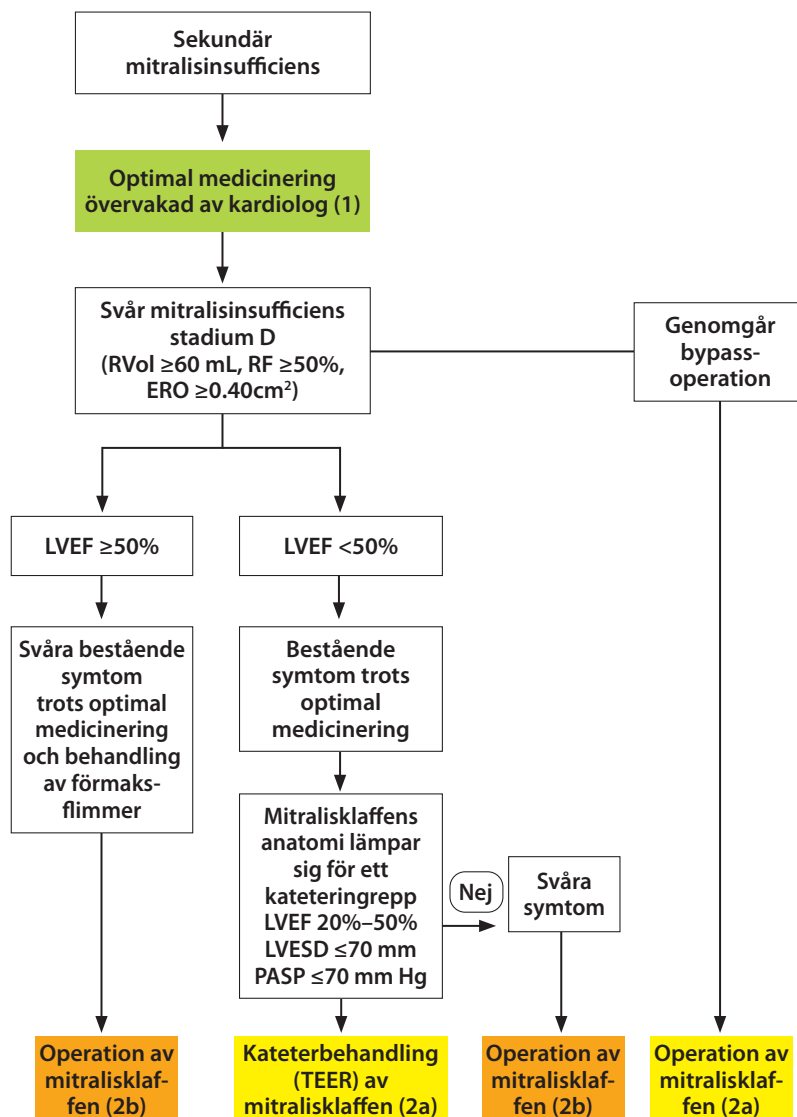
kammare på grund av hjärtinfarkt eller utvidgning till följd av dilaterad kardiomyopati. När kammaren utvidgas ökar avståndet mellan papillarmuskulerna och klaffen, vilket gör att sensträngarna spänns och hindrar klaffen från att slutas normalt. När anulus samtidigt utvidgas är följden en tilltagande mitralisinsufficiens (20). Som termen anger är sekundär insufficiens således resultatet av någon annan hjärtsjukdom. Primär och sekundär mitralisinsufficiens skiljer sig från varandra vad gäller både etiologi och behandling (21).

Hörnstenen vid reparation av primär mitralisinsufficiens är öppen hjärtkirurgi, med målet att reparera klaffen och att stödja anulus med en ring (anuloplastik). Om ett bra plastikresultat inte kan förväntas eller inte uppnås, opereras en konstgjord klaff in. Om den kirurgiska behandlingen av svårt symptomgivande mitralisprolaps medför mycket höga risker, kan mitralisprolapsen också behandlas med kateter, om klaffens anatomi är lämplig och patientens förväntade livslängd är större än ett år (22, 21).

Den optimala behandlingen av sekundär mitralisinsufficiens är inte entydig, eftersom klaffinsufficiensen bara är en del av den samlade sjukdomsbilden. Klaffkirurgi kommer på fråga främst i samband med bypassoperation. Eftersom dysfunktion i vänster kammare är central för klaffinsufficiensens patofysiologi kommer läkemedelsbehandling av hjärtsvikt i första hand, och kardiell resynkroniseringsbehandling (CRT) bör vid behov utföras före kateteringrepp på klaffen (figur 2) (20).

MitraClip®

Den mest använda och bäst dokumenterade behandlingen är att med clips fästa kanten på mitralisklaffens blad från mitten av klaffen med MitraClip®-metoden (figur 3). Förebilden för ingreppet kan anses vara den av hjärtkirurgen Alfieri utvecklade metoden att kirurgiskt sammanfoga klaffkanterna (Alfieri Stitch). Den första randomiserade studien som jämförde MitraClip med kirurgi publicerades redan för tio år sedan (23). Även om studien visade att kateterbehandling är säker och effektiv, var resultaten av behandlingen sämre än för kirurgi. Behandling med MitraClip ses nu för tiden som ett behandlingsalternativ för patienter som inte lämpar sig för öppen hjärtkirurgi (på grund av operationsrisker), eller om kirurgisk behandling inte anses vara ändamålsenlig (sekundär blödning, vänsterkammarsvikt) (24, 21, 20).



Figur 2. Vårdväg för sekundär mitralisinsufficiens, bearbetning efter rekommendation från amerikanska kardiologföreningen (21).

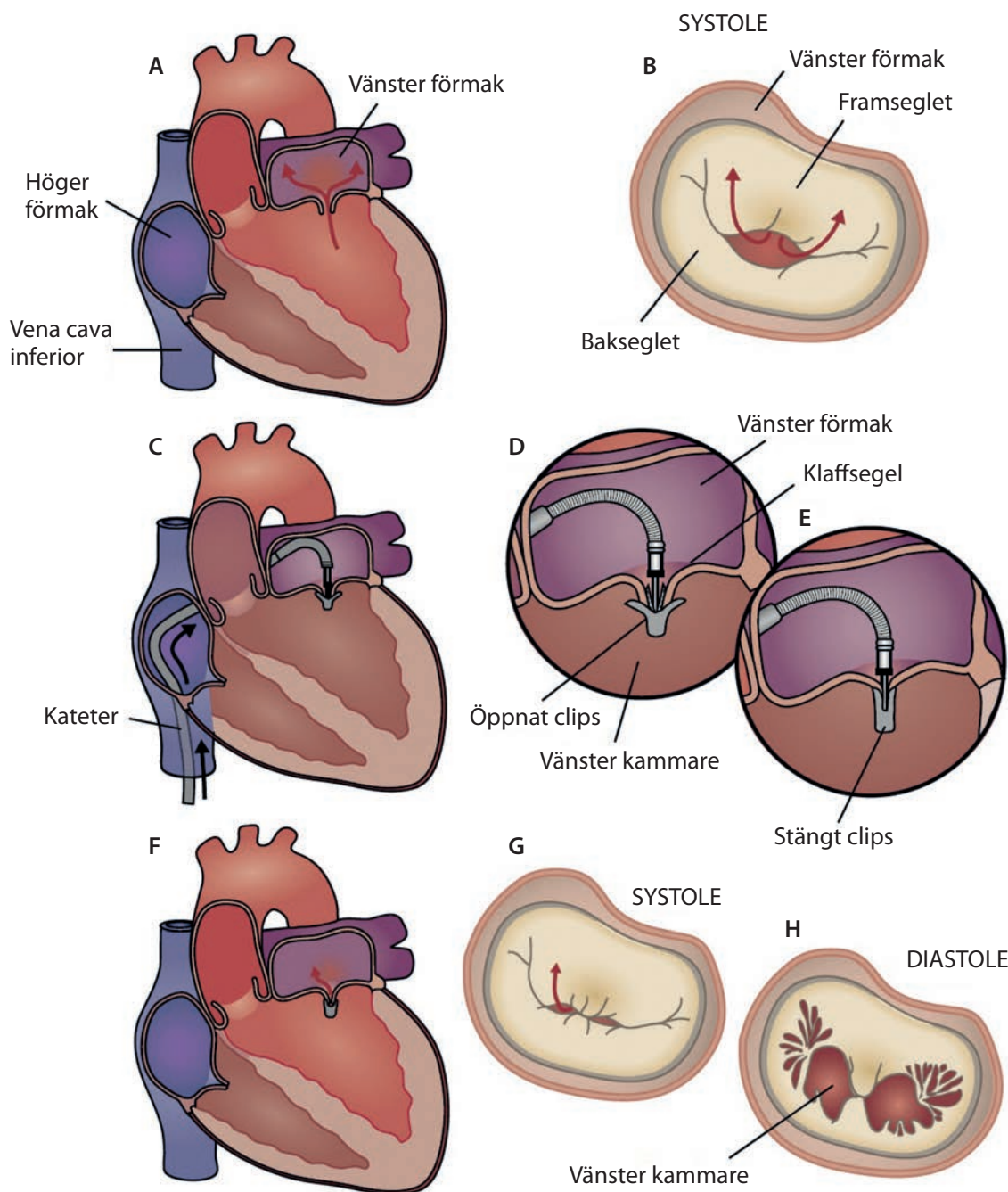
Färgerna på lådorna avser klassifikationen av behandlingsrekommendationerna. Grön färg = klass 1, behandlingen är nyttig och rekommenderas. Gul färg = klass 2a, behandlingen är sannolikt nyttig och är troligtvis indicerad. Orange färg = klass 2b, nyttan av behandlingen i förhållande till komplikationsrisken är osäker, men behandlingen kan övervägas.

RVol = regurgitationsvolym, RF = regurgitationsfraktion, ERO = effective regurgitant orifice (läckageöppningens area i mitralisklaffen), LVEF = vänstra kammarens ejektionsfraktion, LVESD = vänstra kammarens volym i slutet av systole, PASP = systoliska pulmonalstrycket, TEER = transcatheter edge-to-edge repair (kateterbehandling av mitralisklaffen).

I behandlingsrekommendationerna kallas behandlingen på engelska TEER (transcatheter edge-to-edge repair), eftersom konkurrenter till den ursprungliga MitraClip®-apparaten har utvecklats av andra tillverkare. Apparaten Pascal® har samma funktionsprincip och fick CE-märkning 2019.

År 2018 publicerades slutligen forsknings-evidens om behandling av svår sekundär mitralisinsufficiens (25). I den franska studien

MITRA-FR var kateterbehandling inte till någon nytta vare sig för patienternas symtom eller för deras prognos (26). Kort därefter publicerades studien COAPT, som visade att både symtomen och prognosen förbättrades betydligt med kateterbehandling (27). De divergerande resultaten från två studier med likartad utgångspunkt orsakade förvirring och debatt (28, 29). Enligt nuvarande uppfattning kan skillnaderna i resultat främst



Figur 3. Insättning av MitraClip. **A, B)** Mitralklaffens segel sluts inte fullständigt vid systole, vilket orsakar klaffläckage. **C)** Insättningsapparaturen förs in via vena cava inferior till höger förmak och därifrån via förmaksseptum (transseptalpunktion) till vänster förmak. **D)** Klaffseglen fångas in mellan clipsens käkar och **E)** clipsen sluts. **F)** MitraClip i sitt läge. **G)** Under systole sluter klaffseglen mot varandra bättre än i utgångsläget och läckaget minskar. **H)** Under diastole öppnas mitralklaffen i två delar, eftersom clipsen håller ihop seglen vid deras mellersta del.

(Ursprunglig figur: Mika Laine, Markku Eskola, Janne Rapola och Juhani Airaksinen: Sydämen läppävikojen hoito katetriteknikalla. Duodecim 2013; 129 (3): 309–15. Med tillstånd av Aikakauskirja Duodecim.)

förklaras med patienturvalet. Kriterierna för deltagande i COAPT-studien var strängare, optimal läkemedelsbehandling övervakades noggrant, och mycket långt framskriden utvidgning och dysfunktion av vänster kammare var uteslutningskriterier. Kriterierna för behandling av sekundär mitralisinsufficiens i de senaste behandlingsrekommendationerna för klaffar följer till stor del kriterierna för deltagande i COAPT-studien. Kateterbehandling rekommenderas för behandling av svår, symtomatisk sekundär mitralisinsufficiens om ejektionsfraktionen (EF), som beskriver vänsterkammarfunktionen, är 20–50 procent, om vänstra kammarens systoliska tvärsnittsdimension är mindre än 70 mm och om lungartärens systoliska tryck är mindre än 70 mmHg, rekommendationskategori 2b (21, 20). Ju större andel mitralisinsufficiens har i patientens symtombild, desto mer sannolikt är det att patienten drar nytta av att klaffinsufficiens behandlas.

Två till synes liknande studier med olika resultat understryker vikten av noggrant patienturval för dessa åtgärder, liksom av effektiv läkemedelsbehandling och behandling med apparater före behandlingsbeslutet. Tätt samarbete mellan kardiologer (hjärtteam) från olika sektorer (klaff, bildundersökning, insufficiens, rytm, intervention) och hjärtkirurger som är insatta i klaffkirurgi är avgörande för att kunna välja den bästa behandlingsformen.

I Finland inleddes MitraClip-ingreppen 2011 och hittills har cirka 400 ingrepp utförts. Resultat rörande patienter på HUS och Åucs från 2011 till 2017 har publicerats och de bekräftar uppfattningen om fördelarna och säkerheten med ingreppet hos rätt utvalda patienter. Resultaten är i linje med internationella studier (30).

Övriga kateterbehandlingar

Till mitralisinsufficiensens naturliga förlopp hör att mitralisanulus utvidgas, antingen som etiologisk faktor eller som resultat av långvarig insufficiens. Till reparerande mitralisklaffskirurgi hör rutinmässigt att stödja anulus med en åtstramande anuloplastik. Det är tekniskt krävande att stödja anulus via kateter, men apparaturen utvecklas fortlopande. Hittills har europeiskt godkännande (CE-märkning) erhållits för apparaten Carillon®, som stramar åt anulus utifrån och som appliceras sinus coronarius, samt för den raka perkutana anuloplastiktekniken Cardioband®. Preliminära resultat tyder på att dessa tekniker minskar

läckaget i mitralisklaffen, men patientantalen och uppföljningstiderna är fortfarande blygsamma (31, 32).

En konstgjord klaff som sätts in med kateter för att behandla mitralisinsufficiens har varit under utveckling redan länge. Eftersom mitralisklaffen är svårtillgänglig och komplex till sin struktur och funktion, går utvecklingen och forskningen långsamt. Längre utvecklade är konstgjorda klaffar som opereras in genom hjärtspetsen (transapikalt) via en liten torakotomi, och en av dem (Tendyne®) är godkänd för klinisk användning. Ingreppet kräver hjärtkirurgi och operationssalsförhållanden. Det pågår aktivt arbetet för att utveckla klaffar som sätts in via kateter, men klaffarna är ännu inte i kliniskt bruk. Att kunna åtgärda också mitralisklaffen med ett ingrepp som liknar TAVI kan ses som ett utvecklingsmål på lång sikt (33).

Janne Rapola

janne.rapola@hus.fi

Sebastian Dahlbacka

sebastian.dahlbacka@hus.fi

Mika Laine

mika.laine@hus.fi

Bindningar: Janne Rapola: föreläsningsarvode, Abbott, SD: inga, ML: inga.

Referenser

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-91.
2. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1695-705.
3. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1706-15.
4. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. Ann Thorac Surg. 2015;99(3):831-7.
5. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363(17):1597-607.
6. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. JAMA. 2014;312(2):162-70.
7. Jahangiri M, Hussain A, Akowuah E. Minimally invasive surgical aortic valve replacement. Heart. 2019;105(Suppl 2):s10-s5.
8. Doyle MP, Woldendorp K, Ng M, Valletly MP, Wilson MK, Yan TD, et al. Minimally-invasive versus transcatheter aortic valve implantation: systematic review with meta-analysis of propensity-matched studies. J Thorac Dis. 2021;13(3):1671-83.
9. Mäkitallio T, Jalava MP, Husso A, Virtanen M, Laakso T, Ahvenvaara T, et al. Ten-year experience with transcatheter and surgical aortic valve replacement in Finland. Ann Med. 2019;51(3-4):270-9.
10. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011;364(23):2187-98.

11. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-81.
12. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
13. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.
14. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
15. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2565-74.
16. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2477-84.
17. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3503-12.
18. Moriyama N, Vento A, Laine M. Safety of Next-Day Discharge After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expandable Versus Balloon-Expandable Valve Prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(6):e007756.
19. Moriyama N, Dahlbacka S, Vähäsilta T, Vainikka T, Aho P, Viikilä J, et al. The Efficacy of the Ultrasound-Navigated MANTA Deployment Following Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(24):2564-6.
20. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:1254–1269.
21. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:e72-e227.
22. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR et al. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:130-9.
23. Feldman T, Foster E, Glower DD et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364:1395-406.
24. Chehab O, Roberts-Thomson R, Ng Yin Ling C et al. Secondary mitral regurgitation: pathophysiology, proportionality and prognosis. *Heart* 2020;106:716-23.
25. Rapola J, Saraste A. Hiippaläpän vuodon katetrihoidosta viimein näyttöä. *Duodecim* 2019;135:2046-8.
26. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379:2297-306.
27. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18.
28. Nishimura RA, Bonow RO. Percutaneous Repair of Secondary Mitral Regurgitation - A Tale of Two Trials. *N Engl J Med* 2018;379:2374-6.
29. Orban M, Hausleiter J. Transcatheter treatment of functional mitral regurgitation after MITRA-FR and COAPT - Patient selection is most important. *Int J Cardiol* 2018;288:57-58.
30. Airaksinen T, Saraste A, Rajala H ym. Vaikean hiippaläppävuodon hoito katetritekniikalla. *Duodecim* 2019;135:2113-9.
31. Witte KK, Lipiecki J, Siminiak T et al. The REDUCE FMR Trial: A Randomized Sham-Controlled Study of Percutaneous Mitral Annuloplasty in Functional Mitral Regurgitation. *JACC Heart Fail* 2019;7:945-55.
32. Messika-Zeitoun D, Vahanian A, Verta P, Maisano F. Perspective on the treatment of functional mitral regurgitation using the Cardioband System. *Eur Heart J* 2019;40:3196-7.
33. Asgar AW, Ducharme A, Pellerin M et al. The Evolution of Transcatheter Therapies for Mitral Valve Disease: From Mitral Valvuloplasty to Transcatheter Mitral Valve Replacement. *Can J Cardiol* (in press, <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.11.018>)

Summary

Transcatheter treatment of aortic stenosis and mitral insufficiency.

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has become standard of care for patients with increased risk at cardiac surgery. Guidelines recommend treating patients over 75 years with TAVI by the judgement of a Heart Team.

Accessibility and complexity make catheter interventions of the mitral valve apparatus technically more challenging. Currently the only established treatment is transcatheter edge-to-edge repair (TEER). The treatment is indicated in mitral prolapse in patients with high surgical risk and in secondary mitral regurgitation in patients who remain symptomatic after optimal treatment of heart failure.

Hjärtsjukdomarnas genetik

KATRIINA AALTO-SETÄLÄ

Ärftliga hjärtsjukdomar är den vanligaste orsaken till plötslig död vid ung ålder. Under de senaste decennierna har vi fått betydligt mer kunskap om gendefekter och de hjärtsjukdomar de orsakar. I dag finns det många kommersiella genpaneler som kan tas till hjälp om man misstänker ärftlig hjärtsjukdom. I Finland är uppföljning och behandling av ärftliga hjärtsjukdomar koncentrerade till kardiologiska enheter, som tillsammans med primärvården och kliniska genetiker organiserar uppföljningen av patienterna och gendiagnostiken.

Ärftliga hjärtsjukdomar kan vara kardiomyopatier som afficerar hjärtmuskeln eller sjukdomar som påverkar hjärtats elektriska aktivitet och utsätter mutationsbäraren för arytmier som kan vara allvarliga. Sjukdomar i kolesterolmetabolismen predisponerar för ateroskleros, och obehandlad ärftlig hyperkolesterolemi kan leda till hjärtinfarkt hos personer under 50 år.

Att hitta en ärftlig orsak kan hjälpa till att optimera patientens behandling, men framför allt är det till nytta för anhöriga för att personer med ökad risk för att insjukna ska kunna identifieras så tidigt som möjligt och uppföljning, och vid behov behandling för dem, ska kunna ordnas. Dessutom kan gendiagnostiken befria de personer som inte har gendefekten i släkten från vidare uppföljning.

Bakgrund

Redan före den moderna genetikens tidsålder var det känt att ärftlighet spelar en viktig roll vid hjärtsjukdomar. Det finns till exempel släkter där man dör av hjärtinfarkt i ung ålder. Hjärtsjukdomar kan ha flera olika ärftliga former: dominant eller recessivt ärftliga monogena sjukdomar, mitokondriella sjukdomar och multifaktoriella sjukdomar. Ett exempel på en monogen sjukdom är ärftlig familjär hyperkolesterolemi, där en enda gendefekt orsakar hjärtinfarkt hos obehandlade individer redan vid 40–50 års ålder. Koronarsjukdom och hjärtinfarkt är emellertid vanligtvis en multifaktoriell sjukdom orsakad av en kombination av flera gener som var för sig ger en liten predisposition. Dessutom inverkar andra predisponerande sjukdomar och livsfaktorer.

Vid misstanke om en ärftlig hjärtsjukdom måste man fästa särskild vikt vid patientens släktanamnes: Har liknande symtom före-

kommit hos släktingar? Har det förekommit plötslig död i ung ålder i släkten? Att rita ett släkträd hjälper ofta till att få en bild av släktens hjärtsjukdomar och dödsfall, särskilt i ung ålder. Utgående från släkträdet kan man också sluta sig till om det eventuellt är fråga om en dominant ärftlig sjukdom. Det finns i dag kommersiella gentester för att utröna om en sjukdom är ärftlig. Det är bäst att alltid först göra gentestet på den person som har de tydligaste symtomen. Om den personen befinner sig ha en sjukdomsmutation blir det lättare att screena andra släktingar, och alla behöver inte gå igenom hela genpanelen. När mutationen väl har hittats fortsätter man med så kallad kaskadscreening, som innebär att man först undersöker om mutationen förekommer hos barnen och från vilkendera föräldern den har kommit. Sedan går man vidare till syskon och vid behov till kusiner, och endast mutationsbärarnas barn undersöks.

Att vara bärare av en gendefekt betyder inte alltid att man insjuknar. För närvarande vet vi ännu inte varför den kliniska bilden av en sjukdom orsakad av en genetisk defekt varierar hos medlemmar i samma familj. Det kan finnas vissa skyddsfaktorer i genomet som alla bärare av mutationen inte har, eller livsstils- och miljöfaktorer kan vara avgörande för att sjukdomen ska bryta ut. Därför följs alla bärare av sjukdomsframkallande mutationer

SKRIBENTEN

Katriina Aalto-Setälä, professor,
specialist i inre medicin och kardiologi
Tammerfors universitet och Tays Hjärtsjukhus

upp, beroende på mutationen och eventuell sjukdom, antingen på en kardiologisk poliklinik eller inom primärvården. Ett bra samarbete mellan kardiologer, primärvårdsläkare och genetiker är viktigt för uppföljning och behandling av ärftliga hjärtsjukdomar och för att involvera anhöriga i uppföljningen.

Denna artikel fokuserar på monogena hjärtsjukdomar. Först behandlas kardiomyopatier, sedan några ärftliga arytmier och slutligen ärftlig familjär hyperkolesterolemi. Sjukdomarnas uppskattade prevalens visas i tabell 1.

Tabell 1. Prevalensen av ärftliga hjärtsjukdomar.

Sjukdom	Prevalens	Ref
HCM	1:500	12
DCM	1:2500	12
NNCM	1:2000	13
ARVC	1:1000-5000	12
LQTS	1:2500	14
CPVT	1:10000	15
FH	1:200-2500	16

HCM = hypertrofisk kardiomyopati, DCM = dilaterad kardiomyopati, NNCM = non-compaction (trabekulerande) kardiomyopati, ARVC = arytmogen högerkammarkardiomyopati, LQTS = långt QT-syndrom, CPVT = Ärftlig svår ventrikulär takykardi, FH = familjär hyperkolesterolemi

Kardiomyopatier

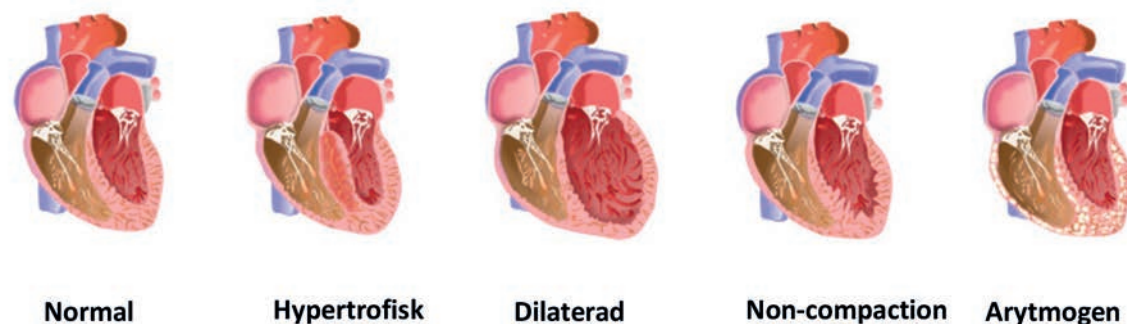
Kardiomyopatier är sjukdomar som afficerar hjärtmuskeln och kan leda till hjärtsvikt, arytmier eller plötslig död (1–2). De indelas i följande grupper efter fenotyp: hypertrofisk kardiomyopati, dilaterad kardiomyopati, non-compaction (trabekulerande) kardiomyopati

och arytmogen kardiomyopati i höger kammare (figur 1). Genetiskt är klassificeringen av kardiomyopatier inte lika tydlig, utan mutationer i en gen kan exempelvis kliniskt orsaka antingen hypertrofi eller dilatation av hjärtmuskeln, och jonkanalfel kan orsaka arytmier eller kardiomyopati.

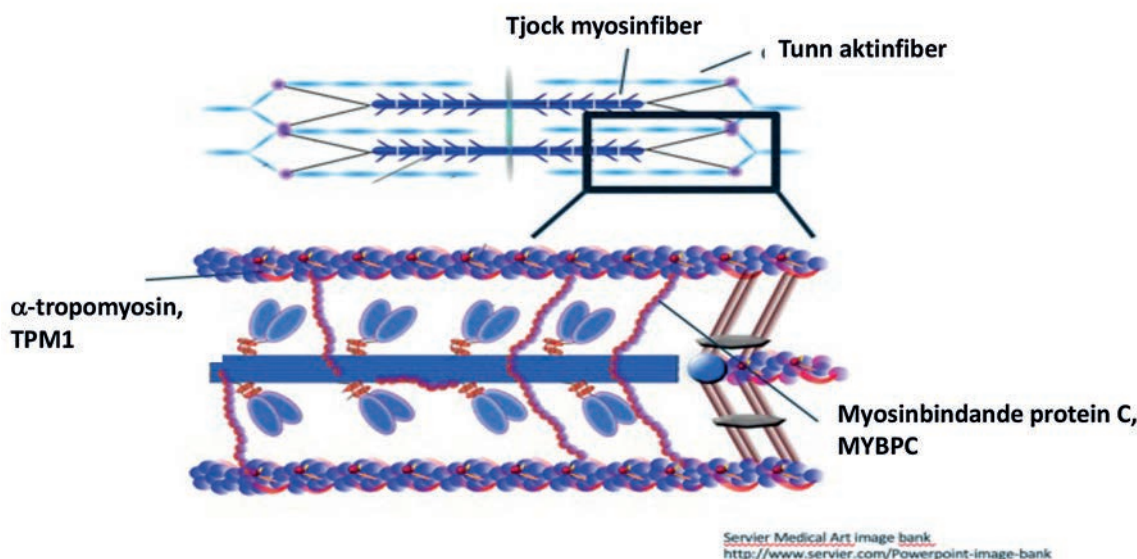
Hypertrofisk kardiomyopati – HCM

Förtjockning av hjärtväggen orsakas oftast av högt blodtryck eller klafffel, men hypertrofi kan också bero på en gendefekt. En sådan ärftlig form måste misstänkas särskilt om patienten inte har någon sjukdom som orsakar hypertrofi, eller om det är känt att en liknande hjärtmuskelförtjockning har diagnostiserats hos nära släktingar. EKG upptäcker lätt redan tidiga förändringar och är därför särskilt bra för uppföljning av asymtomatiska personer vid sidan av ultraljud (3). Hypertrofisk kardiomyopati orsakas vanligtvis av defekter i de gener som kodar för den kontraktila delen av hjärtmuskeln, sarkomeren (figur 2). Sarkomeren består av aktin- och myosintrådar som ger upphov till sammandragning genom att glida in mellan varandra. Flera huvudmutationer, som täcker ungefär en fjärdedel av de finska fallen, har hittats i Finland. Dessa finska huvudmutationer finns i följande sarkomerproteiner: myosinbindande protein C (MYBPC-Q1061X), a-tropomyosin (TPM1-D175N) och b-myosin (MYH7-R1053Q). Dessutom har en huvudmutation observerats i junktofilinen (JPH-T161K) associerad med kalciumfrisättning, men den kliniska bilden är hypertrofi (4).

Symtom på hypertrofisk kardiomyopati är vanligen andfäddhet eller bröstsmärta under ansträngning, arytmikänsla eller till och med plötslig död. Det finns för närvarande ingen



Figur 1. Normalt hjärta och grundprinciperna för hjärtats struktur vid olika kardiomyopatier. Modifierat från Yokusundarum et al, Canadian Journal of Cardiology, [www.onlinecjc.ca/issue/S0828-282X\(21\)X0004-9](http://www.onlinecjc.ca/issue/S0828-282X(21)X0004-9) p. 547–559, April 1, 2021.



Figur 2. Hjärtmuskelcellens funktionella enhet, sarkomeren.

specifik behandling för hypertrofisk kardiomyopati, utan behandlingen är framför allt profylaktisk och symtomatisk. Plötsliga dödsfall är vanligtvis förknippade med intensiv fysisk ansträngning, och särskilt med en sammanstötning under intensiv ansträngning. Tävlingsidrott och lagsport bör därför undvikas. Hos asymtomatiska personer sätts vanligen läkemedelsbehandling inte in, men om de har uttalad hypertrofi bör läkemedel övervägas. Den bästa evidensen för profylax finns för betablockerare och kalciumantagonister. Vid symtom på hjärtsvikt bör en ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare övervägas. Vid de svåraste formerna kan till och med kirurgisk reduktion av ventrikelseptum eller kateterstyrd alkoholablation komma i fråga.

Dilaterad kardiomyopati – DCM

Dilaterad kardiomyopati innebär utvidgning av hjärtmuskeln och nedsatt pumpfunktion som inte orsakas av en annan känd hjärtsjukdom (koronarsjukdom eller klaffsjukdom). Dilaterad kardiomyopati är inte alltid ärftlig, utan pumpfunktionen kan också försämrans av till exempel myokardit eller vissa läkemedel mot cancer. Ärftlighet har uppskattats förklara ungefär en tredjedel av etiologin för dilaterad kardiomyopati, men andelen har ökat under de senaste åren i och med att metoderna för analys av komplexa gener har utvecklats (5). Ärftlig dilaterad kardiomyopati kan orsakas av en enda gen och är vanligen dominant ärftlig, men det finns också recessiva former.

Dessutom kan dilaterad kardiomyopati förekomma vid mitokondriell sjukdom. I likhet med hypertrofisk kardiomyopati kan genetiska defekter i sarkomerproteiner också orsaka dilaterad kardiomyopati. Vanliga mutationer som orsakar dilaterad kardiomyopati finns i laminin A/C-genen som kodar för ett kärnmembranprotein eller i sarkomerens titingen.

Vid dilaterad kardiomyopati är vänsterkammardiametern vanligen ökad och pumpeffekten försämrad. Därför är sjukdomssymtomen i typiska fall symtom på hjärtsvikt, såsom dyspné, trötthet och ödem. Till sjukdomen hör också ventrikulära arytmier och till och med plötslig död. I början är sjukdomen ofta symtomfri, och särskilt vid den ärftliga formen anpassar sig kroppen till situationen. Vid den ärftliga formen är det därför viktigt att screena släktingar för att kunna sätta in läkemedelsbehandling och stoppa sjukdomsprogressionen. De läkemedel som används är traditionella läkemedel mot hjärtsvikt (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare och betablockerare).

Non-compaction (trabekulerande) kardiomyopati – NCCM

Vid NCCM komprimeras vänsterkammarmväggen inte till en väldefinierad vägg, utan den bildar muskulutskott in i kammaren, som i de svåraste fallen fylls med en svampliknande vävnad. Sjukdomen beror på att hjärtväggarna inte komprimeras till muskelvävnad på normalt sätt under fosterutvecklingen.

För närvarande upptäcks en genetisk defekt i ungefär hälften av fallen av NCCM. En del av gendefekterna finns i gener som kodar för sarkomerproteiner, men det finns också defekter i andra gener som är involverade i hjärtfunktionen, inklusive jonkanalgener. Den egentliga patogenesen vid NCCM är oklar.

Symtomen hos patienterna kan variera rätt mycket, men det mest typiska är symtom på hjärtsvikt, och särskilt dyspné vid ansträngning. Behandlingen är närmast inriktad på att förebygga hjärtsvikt och arytmier. Svampstrukturen i vänster kammare och den dåliga kontraktila funktionen predisponerar lätt för koagulation, så behovet av antikoagulationsbehandling måste bedömas från patient till patient.

Arytmogen högerkammarkardiomyopati – ARVC

Vid högerkammarkardiomyopati ersätts hjärtmuskelvävnaden med fettvävnad. Van-

ligtvis drabbar sjukdomen höger kammare, men det kan också förekomma förändringar i vänster kammare.

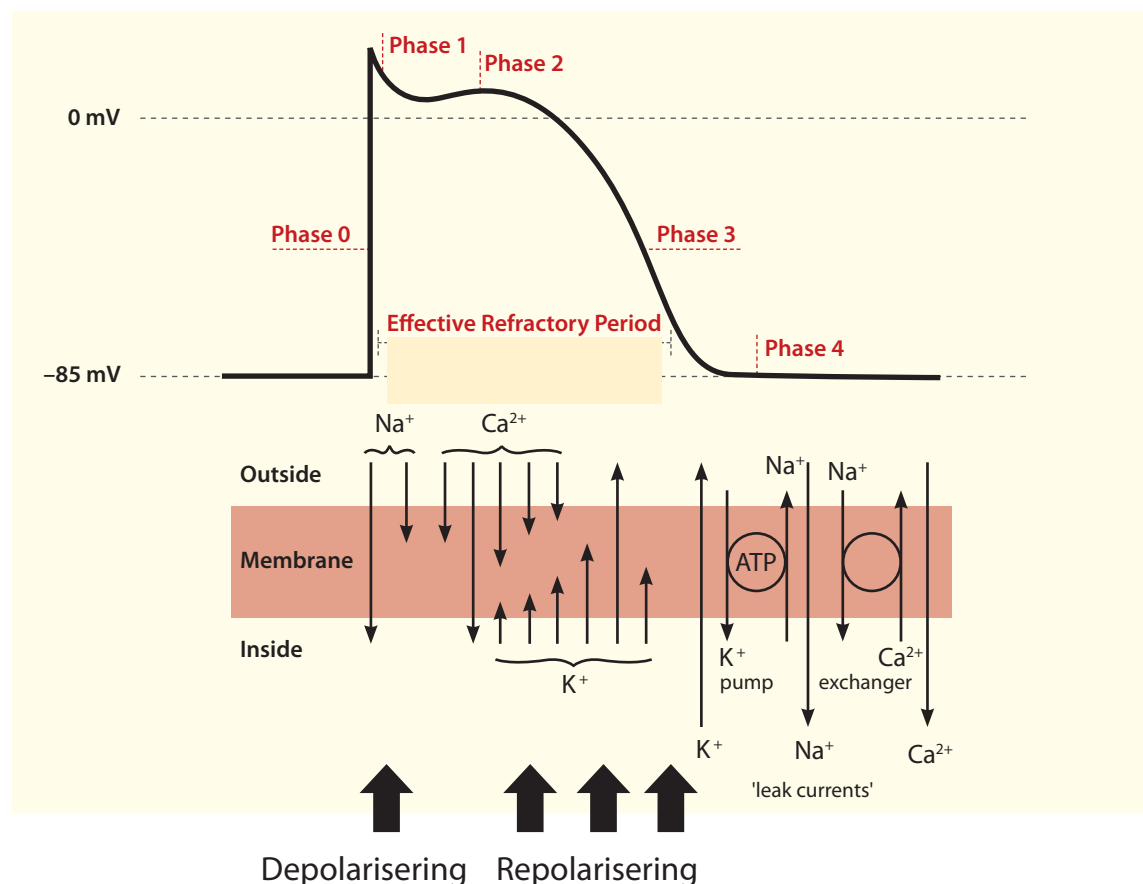
Sjukdomens etiologi är mycket varierande, men de flesta av de genetiska defekter som är associerade med sjukdomen är relaterade till proteiner vid fogarna mellan hjärtmuskulcellerna, där cellerna funktionellt och strukturellt förenas med varandra.

Symtomen är främst arytmier som debuterar i tidig vuxenålder. I diagnostiken är ultraljud och magnetkameraundersökning av hjärtat centrala, samt biopsi som visar fettvävnad i hjärtmuskeln.

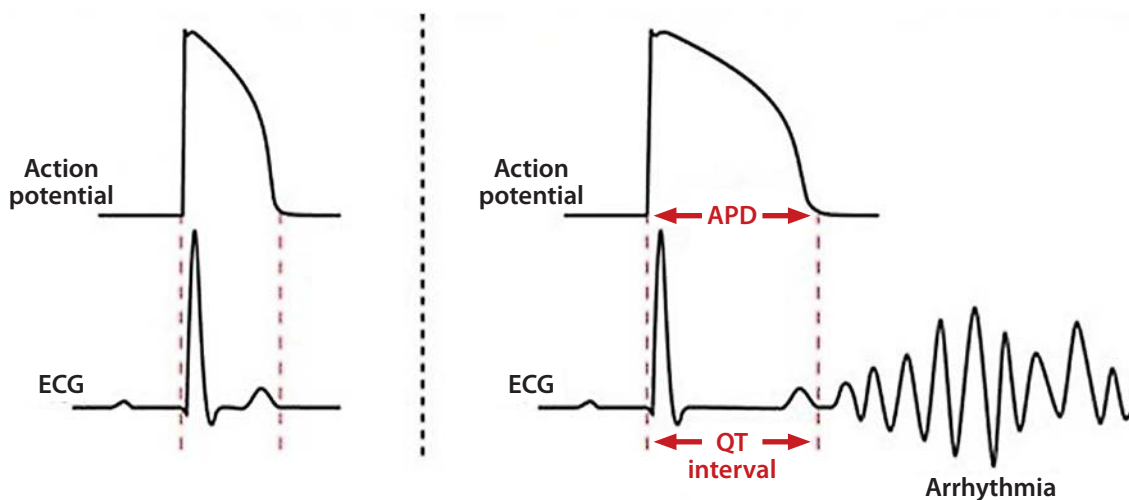
Vid behandling är förebyggande av arytmier viktigt, likaså behandling av eventuell hjärtsvikt. Implanterbar defibrillator (ICD) måste övervägas på ett tidigt stadium.

Ärftliga arytmier

Det finns många olika jonkanaler i hjärtat som exakt reglerar membranspänningen i myo-



Figur 3. Hjärtmuskulcellens elektriska funktion, aktionspotentialen. I början är aktionspotentialen i fas 0, varvid Na-kanalerna öppnas och det sker depolarisering. I fas 2 strömmar kalcium in i cellen och initierar sammandragning. Vid repolarisering öppnas K-kanalerna och kalium strömmar ut ur cellen tills vilospänningen igen uppnås. Modifierad: <https://step1.medbullets.com/cardiovascular/108015/myocardial-action-potential>.



Figur 4. LQTS. Till vänster cellens normala aktionspotential och motsvarande EKG. Till höger är aktionspotentialen förlängd, vilket återspeglas av förlängt QT-intervall på EKG. Detta kan utlösa ventrikulär takykardi.

kardcellen. Fogarna mellan myokardcellerna möjliggör för en elektrisk impuls att snabbt fortplanta sig i hjärtmuskeln. Kalciumjoner spelar en nyckelroll för sambandet mellan hjärtats elektriska aktivitet och mekaniska sammandragning och avslappning. Mutationer i dessa olika gener som är involverade i hjärtats elektriska aktivitet utsätter en individ för olika arytmier.

Långt QT-syndrom – LQTS

Långt QT-syndrom kan vara antingen ärftligt eller förvärvat (7–8). I den ärftliga formen har personen en genetisk defekt i någon gen som påverkar hjärtcellens repolarisering, det vill säga hur snabbt cellmembranets membran-spänning återgår till det normala (figur 3). Den förvärvade formen orsakas vanligtvis av ett läkemedel som förlänger hjärtmuskulcellernas repolariseringstid. Sådana läkemedel är exempelvis vissa antipsykotika och antihistaminer (<http://crediblemeds.org>). En annan vanlig förvärvad orsak till förlängt QT-intervall är elektrolytstörningar.

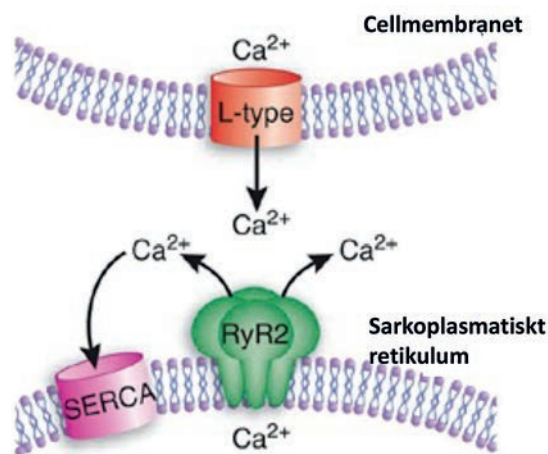
Denna arytm kan spontant återgå till sinusrytm och kliniskt ge kortvarig medvetslöshet, men den kan också utvecklas till ventrikelflimmer och orsaka plötslig död (figur 4). I Finland har detta förtjänstfullt studerats och hos oss har fyra huvudmutationer observerats, vilka förklarar de flesta fallen av ärftligt långt QT-syndrom hos finländarna (9). Två av dessa huvudmutationer finns i den gen som kodar för den långsamma K-kanalen (KCNQ1) och två i den gen som kodar för den snabba K-kanalen (KCNH2 eller hERG). LQTS kan delas

in i undertyper baserat på vilken jonkanal som är defekt. LQT1-3 är definitivt de vanligaste. Sett ur individens perspektiv är det viktigt att upptäcka om en genetisk defekt ligger bakom LQTS. För det första underlättar det screening av släktingar, men det finns också skillnader i förekomsten av allvarliga arytmier mellan olika subtyper. LQT1 är den vanligaste subtypen. Typiskt för den är att den kan orsaka allvarliga arytmier och till och med plötsliga dödsfall vid fysisk ansträngning. Betablockerare är en bra läkemedelsbehandling vid LQT1, och den bör sättas in för alla bärare av gendefekten. LQT2 är den näst vanligaste subtypen, men vid den utlöses arytmien av att personen blir uppskrämd. Betablockerare rekommenderas också för bärare av denna gendefekt. LQT3 är lyckligtvis relativt sällsynt, eftersom det inte finns någon bra läkemedelsbehandling för den. Vid den defekten förekommer svåra arytmier om natten då hjärtfrekvensen är som lägst, så läkemedel som bromsar rytmen kan förvärra symtomen. Därför är rekommendationen för närvarande att installera en pacemaker eller en ICD med en gång om en patient med LQT3 har haft anfall av medvetslöshet eller har en allvarlig släktanamnes med avseende på arytmier.

Ärftlig svår ventrikulär takykardi – CPVT

Vid CPVT förekommer ventrikulära extrasystolier och till och med livshotande ventrikulär takykardi, som bara manifesteras vid ansträngning eller ökad hjärtfrekvens vid psykisk stress (10). I vila är patienternas EKG helt normalt och denna sjukdom är inte

associerad med någon strukturell abnormitet i hjärtat. CPVT beror på onormal frisättning av kalcium från ett intracellulärt lager (sarkoplasmatiskt retikulum) i myokardcellerna (figur 5). Kalcium frigörs från lagringen via kanaler som bildas av ryanodinproteiner, och det finns en defekt i genen RyR2 som kodar för dessa kanaler. Dessa kanaler är ofta så kallat läckande, det vill säga att kalcium kontinuerligt frigörs till cellslemmet, medan kanalen under normala förhållanden antingen är öppen eller är stängd beroende på hjärtcykeln.



Figur 5. CPVT – svår ärftlig ventrikulär takykardi. I normala fall åstadkommer kalcium som kommit ur den så kallade kalciumkanalen av L-typ på cellmembranet att kalcium frigörs för intracellulära lager genom RyR2-kanalen och orsakar cellkontraktion. Vid CPVT är RyR2 defekt och lite kalcium frigörs hela tiden.

Behandlingen syftar till att förebygga arytmier och betablockerare är de primära läkemedlen. Vid uppföljning är det viktigt hur pulsen reagerar på fysisk ansträngning (arbetsprov och uppföljning med 24-timmars Holter-EKG). Också flekainid används för att förhindra arytmier, men det är förknippat med risker.

Familjär hyperkolesterolemi – FH

Det flesta hyperkolesterolemierna är polygena och multifaktoriella, där det förhöjda kolesterolet beror på flera faktorer. Rent monogen hyperkolesterolemi är familjär. Den receptor som normalt avlägsnar LDL-kolesterol från blodomloppet är då defekt, vilket gör att kolesterol ackumuleras i blodomloppet och så småningom också i artärväggen (figur 6). Flera så kallade huvudmutationer har an-

rikats i Finland, och de täcker tillsammans in majoriteten av de finska FH-patienterna (11). Vanligen har heterozygota FH-patienter en LDL-kolesterolnivå på mer än 5 mmol/l, medan nivån hos homozygoter är långt över tio. Lyckligtvis är den homozygota formen mycket sällsynt och kräver att en person har fått gendefekten från båda föräldrarna. I sällsynta fall kan FH bero på defekter i andra gener, såsom apoB eller PCSK9. De genpaneler som för närvarande är tillgängliga testar alla kända gener som orsakar FH när en patient misstänks ha sjukdomen.

FH-patienterna är länge helt symtomfria, tills aterosklerosen gått så långt att den orsakar symptom. Därför är det mycket viktigt att identifiera bärare av gendefekterna så tidigt som möjligt – redan i barndomen – för att kunna sätta in effektiv läkemedelsbehandling. De kliniska manifestationerna av FH är tidig koronarsjukdom och hjärtinfarkt hos män i åldern 30–40 år och hos kvinnor cirka tio år senare, om kolesterolmedicinering inte har startats i tid. Andra kliniska fynd inkluderar mindre vanliga xantom i akillessenorna, xantelasmer i de mediala delarna av det övre ögonlocket och i ögat som en ring runt iris (arcus lipoides).

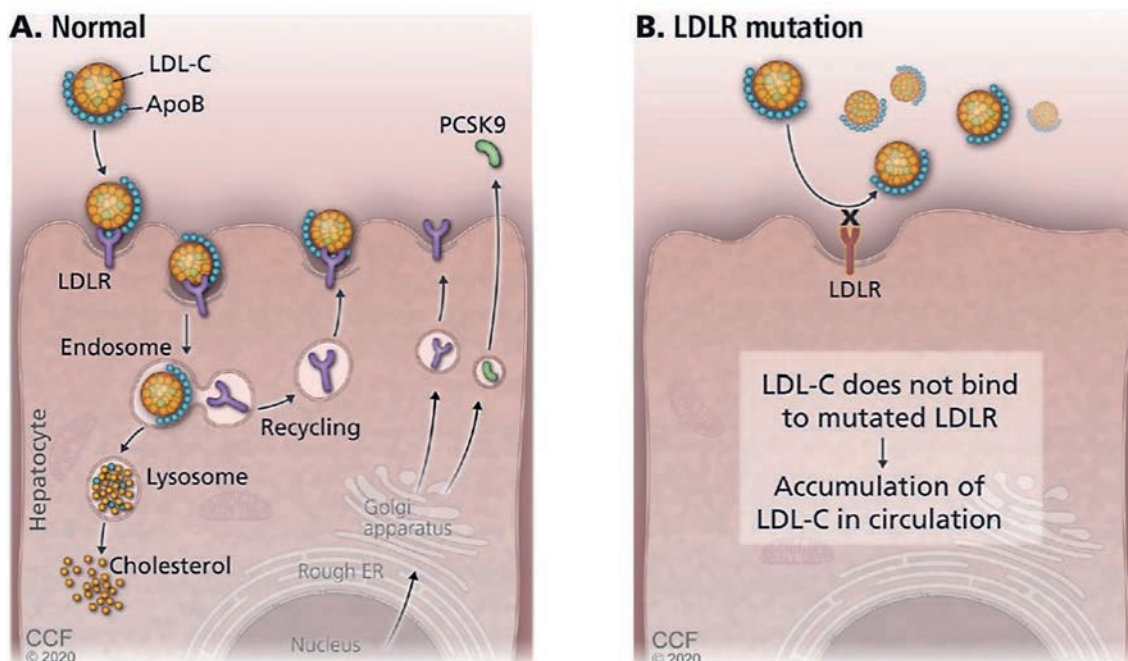
God behandling finns att erbjuda för FH-patienter. För de flesta är statinbehandling tillräcklig för att normalisera kolesterolnivåerna, och den kan vid behov kompletteras med ezetimib eller en PCSK9-hämmare. Det är alltså viktigt att starta behandlingen så tidigt som möjligt för att minimera kolesterolbelastningen på artärväggarna, och därmed förhindra slutresultatet av artärsjukdom såsom hjärtinfarkt och plötslig död.

Sammandrag

Ökad genetisk kunskap hjälper oss att förstå sjukdomar bättre och förhoppningsvis att utveckla bättre behandlingar i framtiden. För närvarande är det vid vissa sjukdomar viktigt att känna till mutationen för att planera rätt behandling och livsstilsriktlinjer, men att identifiera mutationen bakom patientens symptom och sjukdom är framför allt viktigt för de anhöriga för att deras sjukdomsrisk ska kunna bedömas och preventiva insatser sättas in så tidigt som möjligt.

Katriina Aalto-Setälä
katriina.aalto-setala@tuni.fi

Inga bindningar



Figur 6. LDL-receptorn och eliminering av kolesterol från blodcirkulationen. Vanligtvis binds LDL till sin receptor på cellytan och avlägsnas därmed från blodcirkulationen. Vid familjär hyperkolesterolemi är LDL-receptorn defekt och kolesterol ackumuleras i blodcirkulationen.

Modifierad: Shad, NP, Ahmed HM och Tang WHW. Familial hypercholesterolemia: Detect, treat, and ask about family. Cleveland Clinic Journal of Medicine February 87 (2) 109-120, 2020.

Referenser

1. Wilcox JE, Herchberger RE. Genetic cardiomyopathies. Curr Opin Cardiol 33:354-362, 2018.
2. Yogasundaram H, Alhumaid W, Dzwinil T, Christian S, Oudit GY. Cardiomyopathies and genetic testing in heart failure: role in defining phenotype-targeted approaches and management. Canadian Journal of Cardiology, 37:547-559, 2021.
3. Jalanko M, Heliö T, Mustonen P et al. Novel electrocardiographic features in carriers of hypertrophic cardiomyopathy causing sarcomeric mutations. J Electrocardiol. 51: 983-989, 2018.
4. Vanninen SUM, Leivo K, Seppälä EH et al. Heterozygous junctophilin 2 (JPH2) p.(Thr161Lys) is a monogenic cause for HCM in heart failure. PLoS One. 13:e0203422, 2018.
5. Sammani A, Baas AF, Asselbergs FW, Te Riele ASJ. Diagnosis and risk prediction of dilated cardiomyopathy in the era of big data and genomics. J Clin Med 10: 921, 2021
6. Ingles J, Bagnall RD, Semsarian C. Genetic testing for Cardiomyopathies in Clinical Practice. Heart Fail Clin, 2:129-137, 2018.
7. Wilde AA, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. Heart. 0:1-7, 2021.
8. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. Arrhythm. Electrophysiol. Rev. 8:122-130, 2019.
9. Marjamaa A, Salomaa V, Newton-Cheh et al. High prevalence of four long QT founder mutations in the Finnish population. Ann Med 41:234-40, 2009.
10. Baltogiannis GG, Lysitsas DN, di Giovanni G et al. CPVT: arrhythmogenesis, therapeutic management, and future perspectives. Front Cardiovasc. Med 6:92, 2019
11. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolemia care in over 60 countries – the EAS familial hypercholesterolemia studies collaboration (FHSC). Atherosclerosis, 277:234-255, 2018.

Summary

Genetic cardiac diseases

Genetic cardiac diseases are the most common cause of sudden death in young adults. Our knowledge of different gene mutations has increased due to better, faster and cheaper methods to analyze genetic information.

Genetic cardiac diseases either affect the myocardium (cardiomyopathies) or the electrical system of the heart causing increased risk of arrhythmias. Coronary artery disease at early age can also be due to a mutation in a single gene.

Genetic information benefits the family members the most, since mutation carriers can be identified early, and hopefully the clinical manifestations of the disease can be prevented.

Ekokardiografi – kardiologens viktigaste arbetsredskap

KAJ GROUNDSTROEM OCH MINNA KYLMÄLÄ

Vid hjärtundersökningar är ekokardiografi den bäst tillgängliga icke-invasiva avbildningsmetoden. Den tvådimensionella bilden utgör fundamentet vid bedömning av hjärtfunktion, medfödda fel, tromber, tumörer, klaffar och deras stödstrukturer. Den endimensionella ekokardiografibilden visar en mycket skarp gräns mellan olika vävnader såsom blod och muskelvävnad. Dopplermetoden, som mäter frekvensförändringen i den återvändande signalen från de röda blodkropparna, visar blodflödets hastighet. Genom att elektroniskt ge flödet olika färg mot och från givaren kan man se blodflödets riktning. Klaffsjukdomar kan sålunda följas upp och behandlas utan hjärkatetrering.

Vid transtorakal ekokardiografi kan ekostrålens ställning fritt varieras enligt anatomin. Bildens kvalitet blir dock lidande av avståndet och mellanliggande vävnad. Den transesofageala givaren ligger mot hjärtat med endast matstrups – eller magsäcksväggen emellan. Höga frekvenser möjliggör skarp återgivning av hjärtats strukturer.

Visuell bedömning ger värdefull kardiologisk information. Ett tränat öga kan utifrån den tvådimensionella bilden bedöma kammarfunktionen tämligen pålitligt ("eyeballing"). Det traditionella måttet på kammarfunktionen, ejektionsfraktionen, kan mätas både en-, två- och tredimensionellt. Diastole består av olika faser som beror förutom på ålder också på hjärtsjukdom, hjärtats rytm, tryck och volymförhållanden. Vi mäter blodflöden och tidsintervaller och jämför dem med referensvärden och med varandra. Ekokardiografi är den idealiska metoden för uppföljning av hjärtpatienter.

Inledning

Ekokardiografi är icke-invasiv, kräver inte joniserande strålning eller kontrastmedel och är närapå gratis vad undersökningsutrustningen för en patient beträffar. Utredning av blåsljud, andfäddhet, bröstsmärtor och arytmier kan göras på mottagningen och ger en fingervisning på vad som kan orsaka patientens besvär. Fyndet har också prognostisk betydelse; hjärtats normala funktion och struktur talar nämligen mot allvarliga hjärtsjukdomar. Ekokardiografi är idealisk för uppföljning av hjärtpatienter (1).

SKRIBENTERNA

Kaj Groundstroem, MKD, specialist i kardiologi och inre medicin, docent i kardiologi, FESC, Terveystalo

Minna Kylmälä, MKD, specialist i kardiologi och inre medicin, FESC, FEACVI
Jorvs sjukhus, Hjärt- och lungcentrum, HUS

Teknik

Vid ekokardiografi skapas en bild av hjärtat via ultraljudsvågor som reflekteras från hjärtats strukturer. Principen är densamma som vid ekolod. Blodets flödes hastighet bestäms med hjälp av dopplereffekten då ekostrålen reflekteras från erytrocyterna (2).

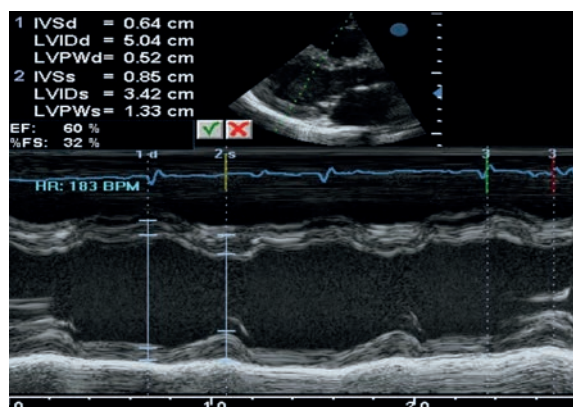
Ekokardiografi genom bröstkorgsväggen kallas transtorakal ekokardiografi (TTE). Mer detaljerade bilder av till exempel hjärtsklaffar erhåller man vid transesofageal ekokardiografi (TEE), där givaren är i matstrupen och därmed närmare hjärtat (3). Intrakardiell ekokardiografi görs transvenöst med givare smala som hjärkatetrar. Tekniken används främst vid intrakardiella kateteringrepp för att styra katetrar vid punktion av förmaksseptum (2).

Ultraljudsmodaliteter

Det finns olika modaliteter för att avbilda hjärtats strukturer, blodflöden och hjärtmuskeln funktion.

Figur 1. Parasternal M-modebild av vänstra kammarens diameter och väggtjocklekar under hjärtcykeln.

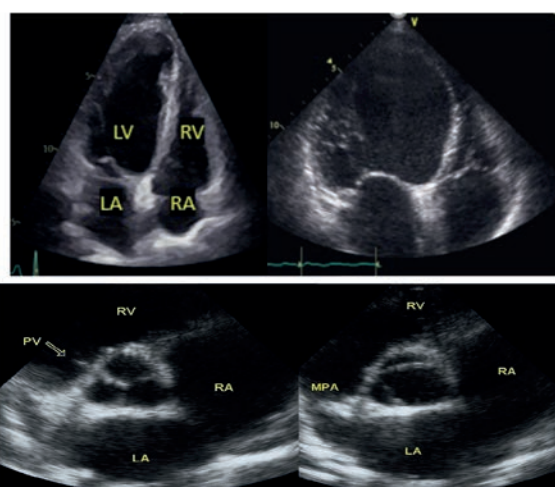
IVSd = interventrikulära septum i diastole och IVSs = systole, LVEDd = vänster kammare i diastole och LVEDs = systole, LVPWd = posteriora väggen i diastole och LVPWs = systole, EF = ejektionsfraktionen, FS = procentuell förkortning av vänster kammarens diameter under systole.



Figur 2. 2D-bilder av hjärtat.

Övre raden: Apikala bilder av hjärtats kammare och förmak. På bilderna är hjärtat upp-och-ner-vänt. Till vänster ser vi ett friskt hjärta. Till höger ser vi ett sjukt hjärta med dilaterad kardiomyopati. Vänstra kammaren är betydligt större än hos det friska hjärtat, även vänstra förmaket är större. LV = vänster kammare, RV = höger kammare, LA = vänster förmak, RA = höger förmak.

Nedre raden: Korta axelns vyer av aortaroten, pulmonalklaffen och pulmonalartären. Aortaklaffen är i mitten. På den vänstra bilden är aortaklaffen stängd, på den högra bilden är den öppen. Vi ser tre normala klaffsegel. Observera att pulmonalklaffen ligger kranialt om aortaklaffen. MPA = pulmonalartären, PV = pulmonalklaffen, LA = vänster förmak, RA = höger förmak.



Avbildning av hjärtats strukturer

Den endimensionella M-modebilden (motion) skapas av en ultraljudsstråle (figur 1). Den ger en mycket skarp bild av planet mellan blod och hjärtmuskel. Rätt placering av M-modestrålen sker med hjälp av 2D-bilden. M-mode används främst för att mäta vänstra kammarens diameter och väggtjockleken. Kamardiametern kan matematiskt omvandlas till volymer som ger ejektionsfraktionen, som är ett mått på pumpfunktionen (2).

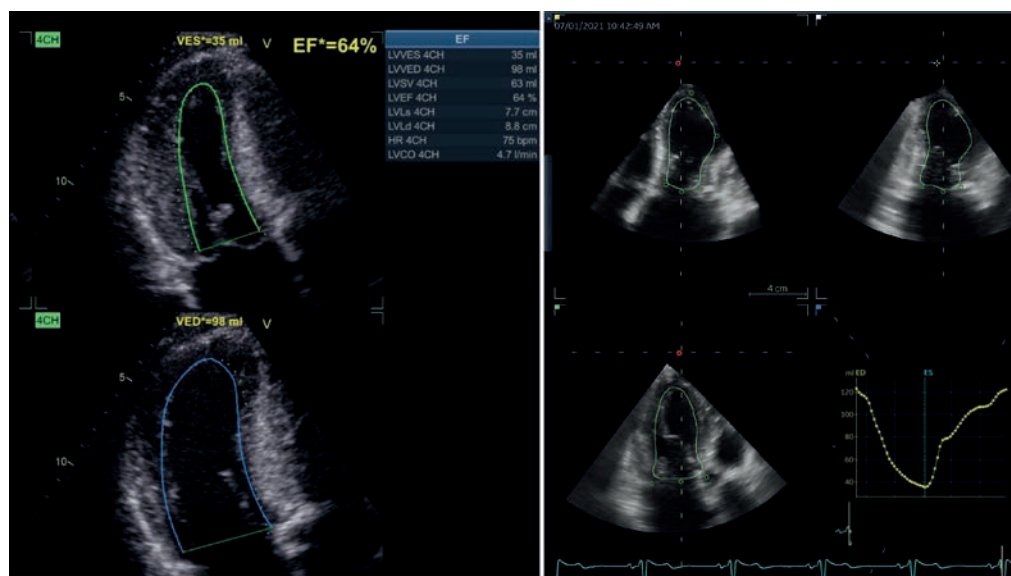
Den tvådimensionella (2D) bilden är fundamentet för ekokardiografi. Mätningar av hjärtats hålrum, väggtjocklekar och stora kärl kan ske från 2D-bilden (figur 2). Pumpfunktionen mäts genom att rita vänstra kammarens endokardium i diastole och systole, helst i två vinkelräta plan (figur 3). Datorprogram omvandlar ytorna till volymer som ger ejektionsfraktionen, som är det viktigaste måttet för vänstra kammarens pumpfunktion. En bra 2D-bild visar oss intrakardiella tromber, tumörer, klaffarna och deras stödstrukturer med mera (2).

Den tredimensionella (3D) bilden kräver särskilda givare. 3D-bilden kan roteras och vi kan se strukturer från olika vinklar och se till exempel vilken del av mitralisklaffen som prolaberar. Färgdoppler som inkorporerats i bilden underlättar bedömningen. Med 3D-tekniken kan man mäta volymerna av hjärtats kammare och förmak (figur 3 och 4). 4D kallas den teknik när man mäter hur volymerna ändras under hjärtcykeln och då är tid den fjärde dimensionen. Av fysikaliska skäl är bilden inte lika skarp som 2D, men den är ett utmärkt redskap vid bedömning av vitier (2).

Avbildning av blodflöden

Dopplereffekten är frekvensförskjutningen mellan den utgående och reflekterade eko-signalen från de röda blodkropparna. Den ger oss blodflödets hastighet och riktning. Ekostrålen styrs med hjälp av 2D-bilden.

Pulserande doppler (PW) registrerar låga flödes-hastigheter från samplerns plats (markerad med två streck i ändan av den röda linjen), till exempel mitralostiet (figur 5).

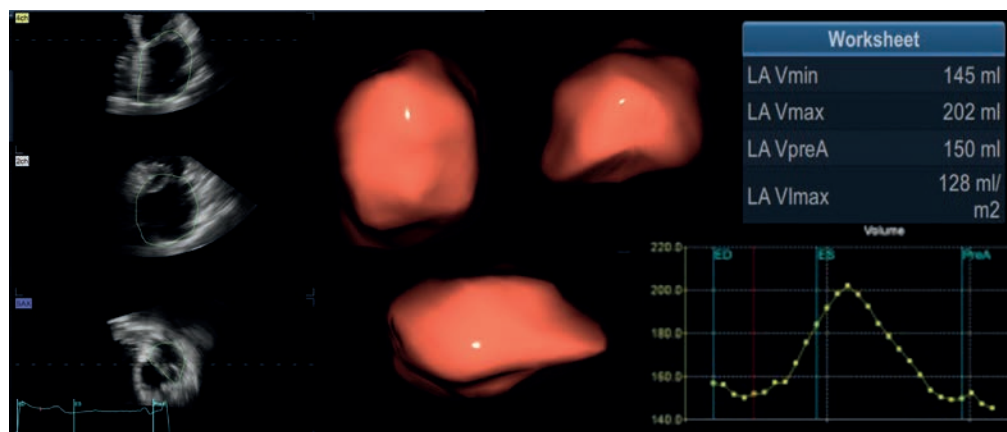


Figur 3. Bestämning av vänstra kammarens ejektionsfraktion (EF). Till vänster ser vi en apikal 2D-bild av vänstra kammaren, där gränsen mellan endokardium och blod är markerad med ett grönt streck i slutet av systole och med ett blått streck i slutet av diastole. Apparaten omvandlar dessa ytor matematiskt till volymer, slagvolym och EF. Slagvolym = volymen i diastole minus volymen i systole. EF = slagvolymen dividerad med volymen i diastole.

Till höger ser vi tre apikala längdsnitt av vänster kammare avbildade med 3D-teknik.

Med 3D-tekniken får vi ett direkt mått av vänstra kammarens volym, utan matematiska formler.

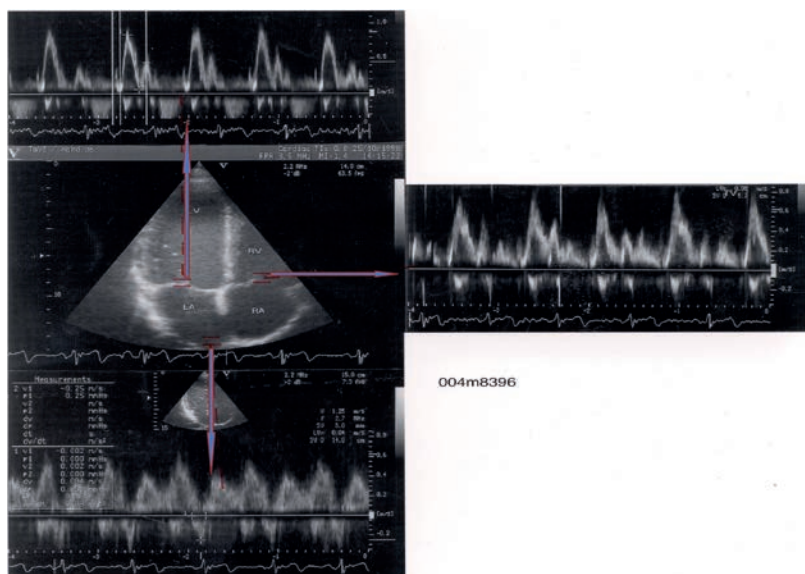
Vänstra kammarens volymer kan mätas under hela hjärtcykeln, och resultatet kan framställas som en kurva. Då talar vi om 4D-teknik med tid som den fjärde dimensionen. 4D-tekniken är den mest tillförlitliga ekokardiografiska metoden för att mäta EF.



Figur 4. 3D-bilder av vänster förmak i olika projektioner när förmaket är som störst. Övre referensvärdet för förmaksvolymen är 43 ml/m². Förmaket på bilden är kraftigt förstorat, 128 ml/m². 3D-tekniken är den mest tillförlitliga ekokardiografiska metoden för att mäta vänstra förmakets volym.

Till höger ses vänstra förmakets volym som en funktion av tiden med 4D-teknik (levande 3D-teknik). Kurvan börjar i slutet av kammardiastole (ED), när vänstra förmakets volym är som minst. Kurvan når sin topp i slutet av kammarsystole (ES), när förmakets volym är som störst. PreA är tidpunkten vid P-vågens början och mäter volymen i början av förmakssystole. Observera att förmakssystole sker i kammardiastole.

LA Vmin = vänstra förmakets minsta volym, LA Vmax = vänstra förmakets största volym, LA VpreA = vänstra förmakets volym i början av förmakssystole, LA VImax = vänstra förmakets volymindex, den största volymen dividerad med kroppens yta.



Figur 5. Dopplerregistrering med pulserande doppler (PW) av blodflödes hastigheten i mitralisklaffen (längst uppe), högra övre lungvenen (längst nere) och trikuspidalklaffen (till höger). Flödet i mitralis- och trikuspidalklaffarna sker i diastole, och flödes hastigheten är större i början av diastole, då klaffarna öppnas och blodet strömmar från förmaken in i kamrarna. Den andra delen av flödet sker då förmaken dras samman. Blod flödar från lungvenerna in i vänster förmak både under systole och under diastole. Vi ser även ett flöde från vänstra förmaket tillbaka in i lungvenen då förmaket dras samman.

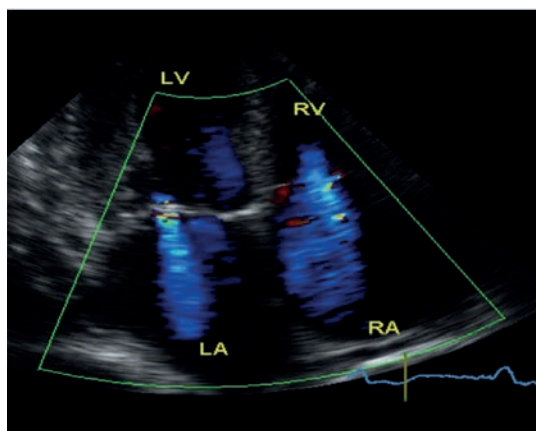
Kontinuerlig doppler (CW) behövs för att mäta högre hastigheter, och ger oss det högsta värdet i ekostrålens väg (2).

Färgdoppler är en funktion i pulserande doppler. Genom att elektroniskt ge rörelse mot (rött) och från (blått) givaren olika färger ser man blodflödets riktning. Färgdoppler hör till de viktigaste verktygen vid bedömning av till exempel läckage i hjärklaffarna (figur 6). Trots att färgdoppler är en funktion för hastighet och inte för volym, är färger till stor nytta, särskilt vid bedömning av klaffläckagens betydelse. Färg registrerar också normalt förekommande fysiologiska klaffläckage som vi måste kunna tolka för patienten. Med hjälp av färgdoppler kan man även identifiera shuntflöden (2).

Avbildning av hjärtmuskeln funktion

Vävnadsdoppler registrerar myokardiets rörelsehastighet och rörelseriktning (figur 7). För att ge snabba och mycket små förskjutningar siffrvärden krävs det att mätningvärdet uppdateras ("frame rate") upp till 200/sekund. Vävnadshastigheterna är särskilt värdefulla vid bedömning av den diastoliska funktionen (2, 4).

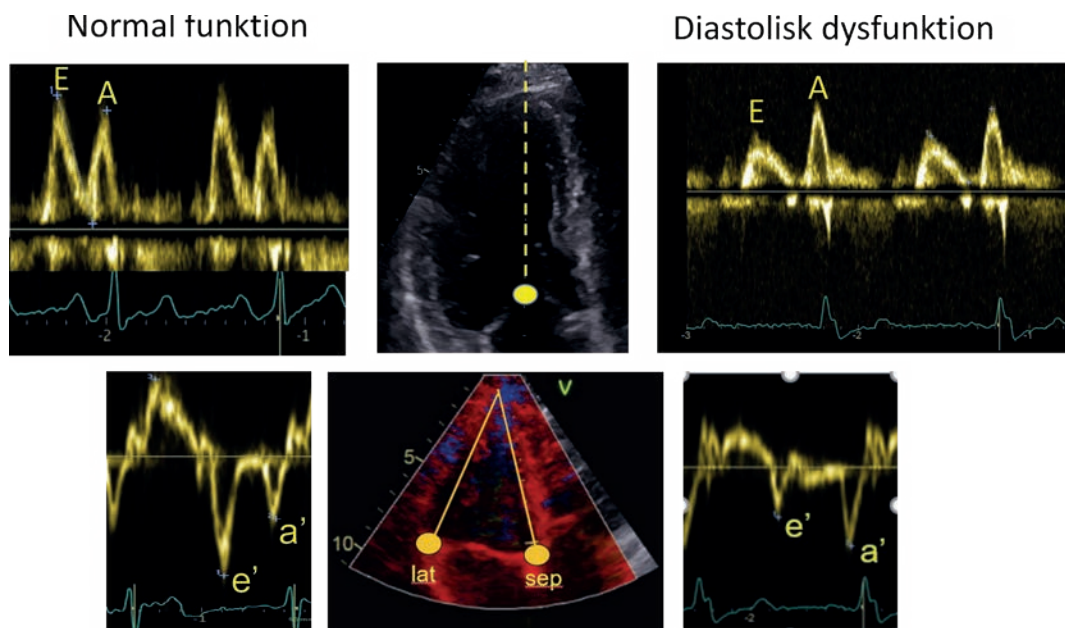
Strainavbildning mäter deformation i hjärtmuskeln och är ett mått på hjärtmuskeln kontraktionskraft. Med ögat kan vi kvalitativt uppskatta deformation i radialriktning, det vill



Figur 6. Lindrig mitralis- och trikuspidalisinsufficiens. Den systoliska färgdopplerbilden visar smala läckageflöden i förmaken.

LV = vänster kammare, RV = höger kammare, LA = vänster förmak, RA = höger förmak.

säga förtjockning av hjärtmuskeln i systole. Med strainavbildning kan vi mäta hur mycket hjärtmuskelväggen förkortas i längdriktning under systole. Normalvärdet för strain är cirka -20 procent (minustecken på grund av att förkortning är en negativ deformation). Med strainavbildning kan vi till exempel upptäcka och lokalisera ischemi och ärrvävnad. GLS, global longitudinal strain, är ett mått på hela



Figur 7. Bestämning av vänstra kammarens diastoliska funktion.
Övre raden: Mätning av blodflödet i mitralostiet med pulserande doppler.

Hos unga friska människor med god diastolisk funktion (ett effektivt "sug") fylls vänstra kammaren till största delen redan i början av diastole (E-vågen). Då är E högre än A. En liknande kurva hos äldre personer (över 60 år) förorsakas vanligtvis av ett förhöjt tryck i vänstra förmaket, en följd av försämrad diastolisk funktion. Hos friska äldre personer är det normalt att E är lägre än A, då "suget" inte längre är så effektivt och flödet i början av diastole sker långsammare. Förmakskontraktionen (A-vågen) har då större betydelse vid fyllnaden av den något förstelnade kammaren.

Nedre raden: Mätning av rörelsehastigheten av mitralisanulus med vävandsdoppler.

Vid normal diastolisk funktion är e' högre än a' som på bilden till vänster. Vid diastolisk dysfunktion är e' lägre än normalt (< 7 cm/s septalt, < 10 cm/s lateralt) och a' högre än e'. Vid svår diastolisk dysfunktion är både e' och a' mycket låga (< 5 cm/s).

Då fyllnadstrycket i vänstra förmaket höjs, stiger E i förhållande till e'. $E/e' > 14$ tyder på förhöjt tryck i vänstra förmaket och är diagnostiskt för diastolisk hjärtsvikt.

vänstra kammarens funktion. I jämförelse med ejektionsfraktionen är GLS mer sensitiv och kan upptäcka hjärtsjukdomar i ett tidigare skede. GLS används till exempel vid uppföljning av patienter som behandlas med potentiellt hjärtoxiska cytostatika (figur 8) (5).

Strain kan mätas med vävnadsdoppler eller med speckle tracking. Med vävnadsdoppler är det även möjligt att mäta deformationens hastighet, strain rate, som har ett nära samband med myokardiets kontraktilitet (2). **Speckle tracking-tekniken** mäter akustiska markörers rörelsehastighet inne i myokardiet. Tekniken har inte tillräckligt hög frame rate för att mäta strain rate. Tack vare sin enkla och robusta utformning har speckle tracking-tekniken etablerat sig väl (2, 6).

Indikationer för ekokardiografi

Symtom som andnöd, bröstsmärta, nedsatt fysisk kondition och arytmier kan tyda på

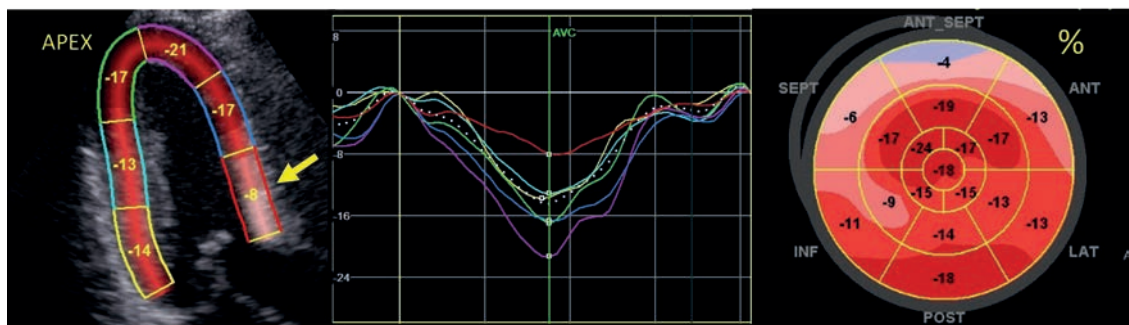
hjärtsjukdom. Svullnader, blåsljud och avvikande fynd i EKG och thoraxbild kan också väcka misstanke om hjärtsjukdom. Avbildning av hjärtats strukturer och funktion är väsentlig för diagnostik av hjärtsjukdom. Vid ekokardiografi görs en systematisk bedömning, som även omfattar de proximala delarna av de stora kärlen och mätning av pulmonalstrycket.

Vänster kammares funktion

Systolisk funktion

Ett tränat öga kan bedöma vänstra kammarens systoliska funktion tämligen pålitligt ("eyeballing"). Förutom den globala funktionen bedömer man även den lokala funktionen. Lokalt nedsatt kontraktion tyder på en muskelskada, till exempel ett infarktarr.

Det traditionella måttet på kammarfunktionen är slagvolymens procentuella andel av den



Figur 8. Strainavbildning av vänstra kammaren med speckle tracking-teknik. Strainvärden mäter hjärtmuskelskontraktion i längdriktning.

På den första bilden ser vi ett längdsnitt av vänster kammare och strainvärden för kammarens olika segment. Segment med normal kontraktion har den djupaste röda färgen, medan segment med nedsatt kontraktion har svagare färg. Pilen visar kraftigt nedsatt kontraktion i kammarens basala septum.

Bilden i mitten visar strainkurvor från samma hjärtmuskelsegment. Kurvornas topp infaller i slutet av systole, här utmärkt med en vertikal grön linje (AVC, aortic valve closure). Det basala segmentets röda strainkurva är betydligt flackare än de övriga.

Den sista bilden visar vänstra kammaren som en "Bull's eye"-bild. De apikala hjärtmuskelsegmenten är i mitten och de basala segmenten ytterst. Med hjälp av färgerna kan vi tydligt se att de basala segmenten i septum har den sämsta kontraktionen. Bilden är från en patient med hypertrofisk kardiomyopati, där det karakteristiska är mycket låga strainvärden i hjärtmuskelområden med den värsta hypertrofin.

slutdiastoliska volymen, ejektionsfraktionen (EF) (figur 3). Normalvärdet är över 50 procent. EF används universellt, är lätt att förstå och är etablerad inom klinisk kardiologi. Storheten kritiserar bland annat för att den inte är ett mått på myokardiets kontraktilitet trots att vi är böjda att tolka den så (7). EF är ett viktigt mått, för nedsatt EF tyder på försämrad prognos och styr därför behandlingen.

Strain kan diagnostisera nedsatt systolisk funktion genom att den upptäcker subtila förändringar i myokardiets funktion innan EF blir nedsatt (5). Strain hjälper även till att upptäcka lokala störningar i kontraktionen (figur 8).

Diastolisk funktion

Diastole är en aktiv fas i hjärtcykeln. Den är lika viktig för blodcirkulationen som den systoliska funktionen. Under diastole slappnar hjärtmuskeln av och kamrarna fylls både genom passivt flöde från förmaken och av förmakens kontraktion, förmakssystole.

Kammarhypertrofi och ett förstorat vänster förmak är viktiga strukturella indicier på nedsatt diastolisk funktion, som kan mätas utifrån 2D-bilden. Vänstra förmakets volym och funktion kan även mätas med 3D-teknik (figur 4) (8).

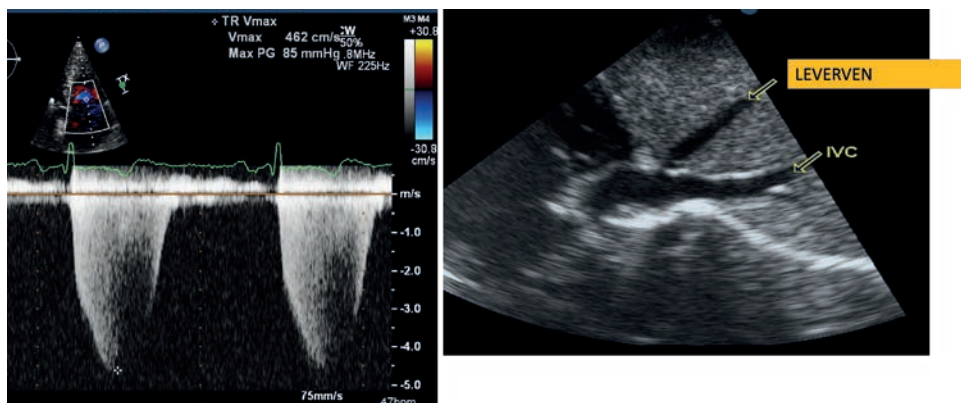
Dopplertekniken är speciellt viktig i bedömningen av diastolisk funktion. Med pulserande doppler (PW) mäter man blodets flöde från

vänster förmak till kammaren. Under sinus-rytm ses en passiv E-våg (early) i början av diastole, som efter en kort diastas följs av en aktiv A-våg (atrial) i och med förmakskontraktionen. Förhållandet E/A påverkas av vänstra kammarens eftergivlighet och trycket i förmaket (fyllnadstryck) (figur 7) (8).

Med vävnadsdoppler mäter man rörelse-hastigheten av mitralisanulus. Då E- och A-vågen transporterar blod från förmaket till kammaren, rör sig mitralisanulus i motsatt riktning. Den fysiologiska betydelsen ligger i att en större del av blodpelaren mellan vänstra kammarens spets och vänstra förmakets tak befinner sig på kammarsidan när mitralisklaffen slår igen. Vävnadshastigheterna i annulus benämns e' och a' . Vid försämrad relaxation (avslappning) blir e' mindre, och när vänstra kammarens fyllnadstryck stiger blir förhållandet E/e' större (figur 7) (4).

Höger kammarens funktion

Höger kammarens EF är svår att mäta eftersom dess form inte tillåter geometriska antaganden om volymerna i diastole och systole. I stället kan man använda kammarens yta och den fria väggens systoliska rörelse med M-mode eller vävnadsdoppler som funktionsmått. Mätningarna av höger kammarens funktion får större tillförlitlighet då man kombinerar dem med strain- och 3D-teknik (7).



Figur 9. Bestämning av pulmonalstrycket och ventrycket.

Till vänster ser vi dopplerregistrering med kontinuerlig doppler (CW) av flödes hastigheten i ett läckage i trikuspidalklaffen. Flödes hastigheten 4,6 m/s är kraftigt förhöjd (normalt < 2,8 m/s) och beror på ett högt tryck i pulmonalartären. Det systoliska trycket i höger kammare är detsamma som i pulmonalartären. Förhöjt tryck i höger kammaren leder till en större tryckskillnad mellan kammaren och förmaket, och flödes hastigheten i klaffläcket stiger. Flödes hastigheten kan matematiskt räknas om till tryckgradienten ($4 \times v^2$), som i detta fall är 85 mmHg och tyder på svår pulmonell hypertension.

Till höger en subkostal bild av den nedre hålvenen (IVC) och levervenen. Hjärtat vilar på diafragma och ekostrålen går delvis genom levern. Då ventrycket stiger (= trycket i höger förmak) dilateras både hålvenen och levervenerna. Dessutom leder ett förhöjt ventryck till att minskningen i hålvenens diameter under kraftig inandning är mindre än 50 procent.

Diagnostik av hjärtsvikt

Ekokardiografi är av avgörande betydelse vid diagnostisering av hjärtsvikt och utredning av orsakerna. De vanligaste orsakerna är hypertoni och ischemi. Andra relativt vanliga orsaker är klaffsjukdomar och kardiomyopier. Mera sällsynta orsaker är inflammatoriska sjukdomar, inlagringssjukdomar och medfödda hjärtfel. Högersidig hjärtsvikt är oftast en följd av vänster kammarsvikt, men kan även bero på förhöjt pulmonalstryck av någon annan orsak, varav tromboemboli är den vanligaste orsaken.

Systolisk hjärtsvikt innebär nedsatt vänsterkammarfunktion ($EF < 50\%$). Diastolisk hjärtsvikt beror på nedsatt diastolisk funktion, varvid pumpfunktionen kan verka normal ($EF > 50\%$). Diastolisk dysfunktion föregår oftast nedsatt systolisk funktion. Nedsatt GLS kan visa att den systoliska funktionen är nedsatt trots normal EF (2, 5).

Med ekokardiografi kan man påvisa tryckstegring i vänster förmak, en komponent vid hjärtsvikt. Fynd som tyder på förhöjt fyllnadstryck är högt E/e' (> 14), förstorat vänster förmak och förhöjt pulmonalstryck. Det höga trycket i vänster förmak förmedlas till lungkappillärerna. Då höger kammare måste arbeta mot det förhöjda blodtrycket i lungkretsloppet, kan det till och med leda till högerkammarsvikt med förhöjt ventryck (8). Det systoliska trycket

i pulmonalartären och höger kammare är identiska, förutsatt att pulmonalklaffen är intakt. Trikuspidalklaffen visar normalt ett läckage som ger möjlighet att bedöma högerkammartrycket i systole genom att till tryckskillnaden mellan höger kammare och förmak addera det uppskattade trycket i höger förmak. Man får alltså ett pålitligt värde på det systoliska trycket i lungkretsloppet. Den slutdiastoliska gradienten på pulmonalklaffens läckage ger möjlighet att mäta lungkretsloppets diastoliska tryck. Eftersom trikuspidalklaffen står öppen bör man till gradienten addera trycket i höger förmak (ventrycket), som kan uppskattas genom mätning av nedre hålvenens diameter. Vid förhöjt ventryck dilateras hålvenen och diametern minskar till under 50 procent vid kraftig inandning (figur 9) (8).

Kardiomyopier

Kardiomyopier är sjukdomar i hjärtmuskeln. De vanligaste formerna är hypertrofisk kardiomyopati (HCM) och dilaterad kardiomyopati (DCM).

Kardiomyopier finner man vid utredning av symtom som rytmstörningar eller hjärtsvikt, eller vid screening av familjemedlemmar till patienter med kardiomyopati. Med ekokardiografi kan man påvisa typiska strukturella och funktionella förändringar i hjärtat. HCM leder till hypertrofi av vänster

kammare. Strainavbildning kan påvisa nedsatt systolisk funktion i det hypertrofiska området, fastän kammarens globala EF fortfarande är normal (figur 8). Vid utredning av hjärtmuskelfhypertrofi är hypertoni och amyloidos viktiga differentialdiagnoser. DCM innebär i första hand förstoring av vänster kammare och nedsatt EF (figur 1) (2). Ischemi, myokardit och även långvarigt alkoholmissbruk kan leda till likadana fynd och utgör därmed differentialdiagnostiska utmaningar.

Klaffsjukdomar

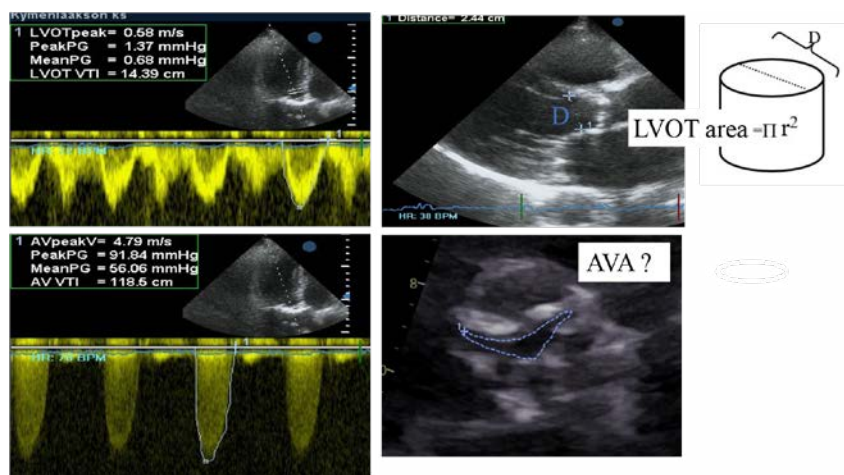
Betydande aortastenosis och mitralisinsufficiens är de vanligaste klaffelen, och förekommer hos cirka 2,5 procent av befolkningen. De vanligaste medfödda vitierna, bikuspid aortaklaff och mitralklaffprolaps, förekommer hos cirka 2 procent av befolkningen. Klaffel kan länge vara asymtomatiska och upptäcks ofta vid utredning av blåsljud. Klaffvitier kan progrediera och med tiden leda till symptom och hjärtsvikt. Med ekokardiografi följer man upp felets svårighetsgrad och hemodynamiska konsekvenser. Det viktigaste enskilda mätvärdet är EF, eftersom en försämring av EF är en indikation för operation, även hos asymtomatiska patienter. En försämring av

GLS-värdet kan tyda på sämre prognos redan i ett tidigare skede (2, 11).

Före ett klaffingrepp görs oftast en TEE-undersökning för närmare kartläggning av klaffstrukturerna. TEE är även väsentlig vid kateterbehandling av mitralisstenos och mitralisinsufficiens.

Aortastenosis

Aortastenosis uppstår oftast på grund av att klaffen förkalkas med åldern och förekommer vanligtvis hos personer över 70 år. Vid medfödd bikuspid aortaklaff kan en betydande aortastenosis utvecklas redan i yngre år. Med ekokardiografi kan man avbilda aortaklaffen, mäta tryckgradienten och räkna ut klafföppningens yta (figur 10). Om ytan är mindre än 1 kvadratcentimeter (normalt 3–4 cm²) är klaffen svårt förträngd. Då är flödes hastigheten genom den förträngda klaffen vanligtvis högre än 4 m/s (normalt 1 m/s), och tryckgradienten mellan aorta och vänster kammare förhöjd. Då kammaren måste pressa blodet genom en trång klaff, leder det till kammarhypertrofi. Vid långt gången sjukdom kan en allvarligt förträngd klaff ha låg tryckgradient, när en försvagad vänster kammare inte kan bygga upp tryck eller på grund av sin lilla volym inte



Kontinuitetsekvationen för att beräkna aortaklaffens öppningsarea (AVA):

$$AVA \times AV \text{ VTI} = LVOT \text{ area} \times LVOT \text{ VTI} \rightarrow AVA = LVOT \text{ area} \times LVOT \text{ VTI} / AV \text{ VTI}$$

Figur 10. Patient med allvarligt förträngd aortaklaff (klafföppning 0,5 cm²).

Tryckgradienten mellan vänster kammare och aorta är maximalt 92 mmHg (PeakPG) och medelgradienten 56 mmHg (MeanPG). Hastigheten i aortaostiet är 4,79 m/s (AVpeakV), och strax proximalt 0,58 m/s (LVOTpeak), det vill säga förhållandet mellan hastigheterna är gott och väl under 1/4, vilket tyder på signifikant förträngning.

Klafföppningen, (aortic valve area, AVA) mäter man med hjälp av flödesintegralerna (VTI) i vänstra kammarens utflödeskanal: (LVOT) 14,39 cm och aortaklaffen (AV) 118,5 cm samt LVOT-diametern som är 2,4 cm. Dessa variabler sätts in i den så kallade kontinuitetsekvationen, som baserar sig på att flödesvolymen i LVOT och i AV är densamma. AVA är den okända variabeln. Mätningen av AVA med kontinuitetsekvationen är oberoende av vänstra kammarens pumpfunktion.

kan pumpa tillräckligt med blod genom klafföppningen. En låg tryckgradient kan sålunda vara ett dåligt prognostiskt tecken (9).

Aortainsufficiens

Aortaklaffen läcker på grund av anatomiska fel (till exempel bikuspid klaff), men även felfria klaffar kan degenerera med åldern. En normal klaff kan bli insuffICIENT när aortarotens diameter växer såsom vid aneurysm i aortaroten, varvid seglens koaptation blir sämre. Regelbundna ekokontroller av vänstra kammarens storlek och funktion hjälper till att avgöra när en klaffoperation kan rädda vänster kammare så att den återfår sin volym och funktion. Patienten kan tåla även en svår aortainsufficiens i årtal (10).

Mitralisstenos

Medfödd mitralisstenos är sällsynt. Utvecklingen av mitralisseglen och papillarmuskulerna har inte slutförts. "Parachute valve" är ett exempel, där ekokardiografi visar att bara en papillarmuskels chordae stöder ett stort segel.

Mitralisstenos som uppstår vid reumatisk feber har blivit sällsynt i Finland. Äldre patienter som haft sjukdomen årtionden tidigare uppvisar tjocka förkalkade klaffar med nedsatt mobilitet (figur 11). I och med invandringen påträffas mitralisstenos mer än tidigare hos yngre och medelålders patienter (11).

Mitralisöppningens area kan beräknas med Hatles ekvation eller med planimetri. Klaffen är bara en del av den ekokardiografiska undersökningen. Stenosen höjer trycket i vänster förmak och det höga trycket påverkar lungkretsloppet.

Mitralisinsufficiens

Mitralisklaffen med sina stödstrukturer är komplicerad och består av papillarmuskulerna, chordae och det större främre och det mindre bakre seglet. Båda papillarmuskulerna stöder båda klaffseglen.

Vid primär (organisk) mitralisinsufficiens beror läckaget på en avvikelse eller en skada i själva klaffen eller dess stödstrukturer. Mitralisprolaps är den vanligaste orsaken och den befinner sig oftast i det posteriora klaffseglet (figur 12). Det systoliska trycket i kammaren tvingar en del av seglet mot vänster förmak, varvid det uppstår läckage. Chordae kan brista, både spontant och till följd av till exempel endokardit, vilket ofta leder till akut symtombild (10).

Vid sekundär (funktionell) mitralisinsufficiens beror läckaget på störningar i vänstra kammarens storlek och funktion. I en dilate-

rad vänster kammare leder den förändrade geometrin till att det bildas en spänning i chordae och mitralisseglen dras isär. Detta leder till ett systoliskt läckage genom den bildade glipan. Ischemisk mitralisinsufficiens uppstår när papillarmuskeln blodcirkulation är störd och även på grund av att ischemisk hjärtsjukdom förstör vänster kammare. En funktionsstörning i vänster kammare är ofta kombinerad med förstört förmak och utvidgat mitralisanulus, vilket i sin tur drar mitralisseglen isär (10).

Medfödda hjärtfel

Medfödda hjärtfel diagnostiseras oftast i barnåldern, rentav redan i fosterstadiet. Hjärtopererade barn lever numera nästan lika länge som den övriga befolkningen och behöver en livslång kardiologisk uppföljning. Lindrigare medfödda klaffel och shuntar (defekt i förmaks- eller ventrikelseptum, öppen foramen ovale) kan upptäckas först i vuxenåldern (12).

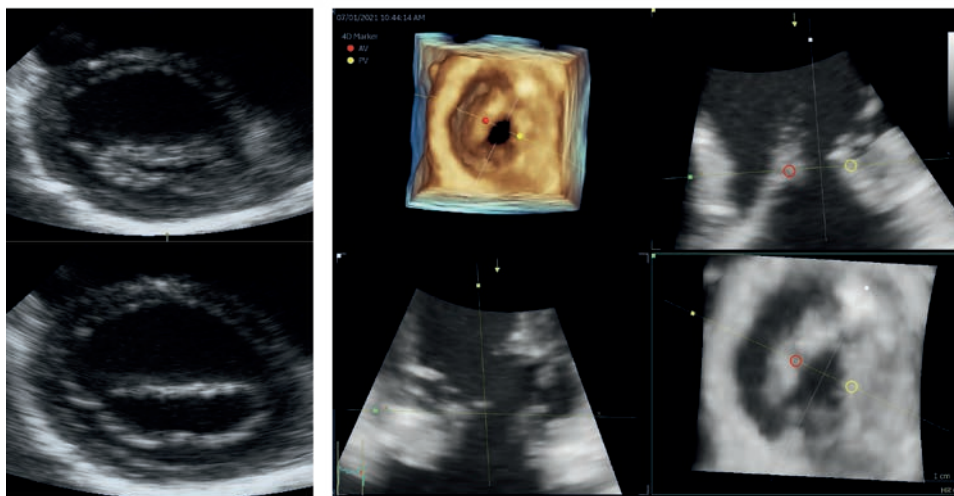
Förmaksseptumdefekt (ASD) (figur 13) och **kammarseptumdefekt (VSD)** kan påträffas hos symptomfria personer som kommer till undersökning för ett avvikande auskultationsfynd eller arytmier. En viktig del av undersökningen är att reda ut om sekundära förändringar har inträffat. Shunten kan leda till läckage i de atrioventrikulära klaffarna. Stor shunt belastar lungkretsloppet, och defekten kan behöva slutas antingen kirurgiskt eller med en transkutan protes, "device closure".

Ett **öppet foramen ovale (PFO)** belastar inte blodcirkulationen. Vitiets betydelse ligger i att det kan vara rutten för paradoxal embolisering, varvid patienten kommer till undersökning för neurologiska symtom. Foramen ovale är en ofullständig fusion av septum primum och septum secundum. Springan är oftast så liten att den upptäcks bara med hjälp av färgdoppler, bäst vid transesofageal undersökning. PFO förekommer hos cirka 25 procent av befolkningen (12).

Ekokardiografi på akuten

Ekokardiografi under pågående bröstsmärta ger värdefull information. Ischemi syns i hjärtfunktionen före EKG-förändringarna. Dissektion i aorta ascendens eller inflammatorisk vätska i perikardspalten kan vara diagnostiska fynd.

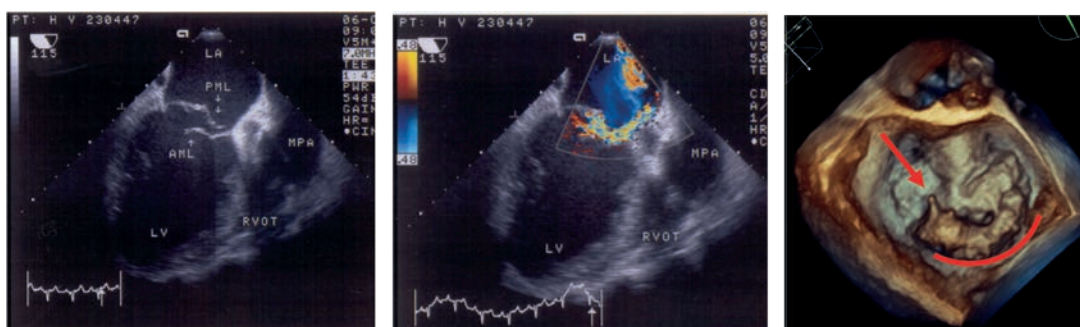
Ekokardiografi finns tillgänglig på de flesta jourpolikliniker. Högenergiskador vid trafikolyckor och fall kan både skada aorta ascendens och leda till transektion av aortaväggarna, där arcus aortae övergår i aorta descendens.



Figur 11. Mitralisstenos.

Till vänster ser vi parasternala tvärsnitt av en mitralisklaff som öppnas normalt. På den övre bilden är klaffen stängd, på den nedre bilden är klaffen öppen. Det sägs att klaffen liknar en fiskmun.

Till höger ser vi 3D-bilder av en förträngd mitralisklaff. Med 3D-tekniken kan vi få en anatomisk bild av mitralisklaffen.

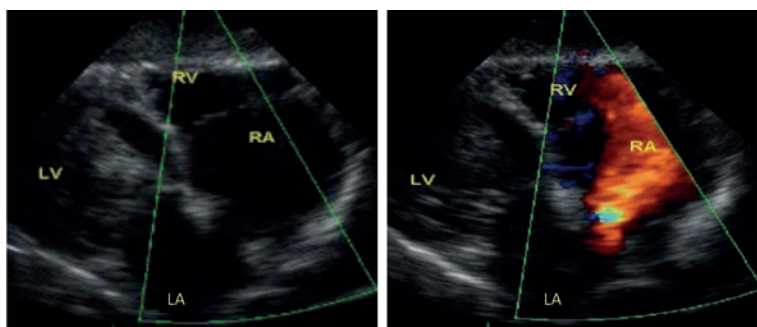


Figur 12. Transesofageala bilder av prolaps och läckage i mitralisklaffen.

På den första bilden ser vi en springa mellan mitralisklaffens bakre (PML) och främre (AML) klaffsegel under systole.

Bilden i mitten visar ett svårt läckage i mitralisklaffen (systoliskt flöde från vänstra kammaren till vänstra förmaket). Bakre seglet styr flödet anterior. Förmaken ligger närmast matstrupen och ses därför högst uppe på bilden.

Bilden till höger visar en bild av mitralisklaffen som en hjärtskirurg skulle se den vid en operation. Överst är aortaklaffen. Prolapsen i PML är utmärkt med en röd båge, den röda pilen visar en rupturerad korda.



Figur 13. Förmaksseptumdefekt och shuntflöde från vänster förmak till höger förmak.

Förmaksseptumdefekten syns som en diskontinuitet på bilden till vänster, och färgdoppler visar flödet genom defekten på bilden till höger. Bilden är tagen subkostalt.

LA = vänster förmak, RA = höger förmak, LV = vänster kammare, RV = höger kammare.

Penetrerande skador som knivhugg drabbar först höger kammare, varvid blodutgjutning i perikardiet snabbt kan leda till patientens död. Ekokardiografi kan både visa förekomsten av tamponad och vägleda dräneringen (2).

Akut hjärtsvikt kan ibland kräva kirurgisk intervention. Mekaniska infarktkomplikationer utreds snabbt med ekokardiografi. De behöver opereras inom några timmar från upptäckten. Ruptur i hjärtväggen efter en hjärtinfarkt leder till blodutgjutning i perikardiet. Kammarseptumdefekt vid hjärtinfarkt behöver inte ge upphov till det typiska blåsljudet. Papillarmuskelruptur leder till massiv mitralisinsufficiens och tryckstegring i vänster förmak. Patienter med partiell ruptur kan hinna opereras, om de hinner fram till akuten i tid (2).

Massiv mitralisinsufficiens kan sakna det typiska blåsljudet till följd av liten tryckskillnad mellan vänster kammare och förmak. Ekokardiografi kan visa orsaken till patientens cirkulatoriska kollaps. Stenos i aortaklaffen kan utvecklas utan att patienten vet om sitt hjärtfel. En kritisk förträngning kan ha så anspråkslöst blåsljud att endast ekokardiografi visar vad som är orsaken till att patienten rentav kan ha akut hjärtsvikt. Endokardit kan erodera hjärtklaffar och stödstrukturer och leda till kardiovaskulära katastrofer (2).

Ekokardiografi kan visa följderna av lungemboli. Plötslig belastning av lungkretsloppet ger upphov till förhöjt blodtryck i höger kammare, vilket i allvarliga fall kan leda till cirkulatorisk kollaps. Tromber ses inte så ofta som man skulle tro trots att höger hjärta ligger mot bröstkorgsväggen och att man med TEE kan se distala delar av lungartärerna (2).

Barnpatienter

Ekokardiografi av småbarn är krävande. Patienter kan behöva sederas med exempelvis midazolam i form av näsdroppar, vilket kräver möjlighet till övervakning. Å andra sidan har ekobilderna mycket stor skärpa. Större barn och tonåringar samarbetar och kan ligga stilla,

vilket underlättar undersökningen. Det finns särskilda TEE-givare för barn (12).

Författarna tackar docent Vesa Järvinen, överläkare vid avdelningen för klinisk fysiologi på Hyvinge sjukhus, HUS, för 3D-bilderna i figurerna 3, 4, och 11.

Kaj Groundstroem

kaj.groundstroem@fimnet.fi

Minna Kylmälä

minna.kylmala@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Sydämen kaikututkimus on tärkeä diagnostinen työkalu sydänsairauksien selvittelyssä. Vesa Järvinen, Sorjo Mätzke, Minna Kylmälä, et al. Suomen Lääkärilehti. 2020;75:1051-53.
2. The EACVI Textbook of Echocardiography. 2. Edition. Eds Patrizio Lancellotti, José Luis Zamorano, Gilbert Habib, Luigi Badano. Oxford University Press 2016.
3. Kaikukardiografia ruokatorven kautta. Kaj Groundstroem. Duodecim. 1993;109(21):1897.
4. Sydämen kudosdopplerkuvaus. Kaj Groundstroem, Antti Loimaala, Vesa Järvinen. Suomen Lääkärilehti. 2007;62:101-18.
5. Sydämen muovautumisen kuvantaminen. Minna Kylmälä. Duodecim. 2017;133(5):456-464.
6. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/ Industry Task Force to standardize deformation imaging. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Jan;16(1):1-11.
7. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Roberto M Lang, Luigi P Badano, Victor Mor-Avi, et al. J Am Soc Echo. 2015;28:1-39.
8. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Sherif F Nagueh, Otto A Smiseth, Christopher P Appleton, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016 Dec;17(12):1321-60.
9. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Helmut Baumgartner, Judy Hung, Javier Bermejo, et al. J Am Soc Echo 2016;29:277-314.
10. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. Patrizio Lancellotti, Christophe Tribouilloy, Andreas Hagendorff, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(7):611-644.
11. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Oct 22;60(4):727-800.
12. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Helmut Baumgartner, Julie De Backer, Sonya V Babu-Narayan, et al. Eur. Heart J. 2021;42(6): 563-645.

Summary

Echocardiography – the main tool of the cardiologist

Echocardiography is the most versatile way to assess cardiac structures and function. Two dimensional and Doppler imaging can immediately help to estimate cardiac function and guide to pursue congenital defects, thrombi, tumours and valve function. Transthoracic scanning uses several windows to the heart but gives a lower quality image due to longer distance and interpositioned tissue. Transoesophageal echocardiography is semi-invasive but provides good quality images through the oesophageal or gastric wall. Doppler imaging helps in quantitating valvular defects.

Echocardiography training enables visual estimation of cardiac function (“eyeballing”). Computer programs give us numeric values for cardiac function, most commonly ejection fraction.

EKG-tolkning och klinisk betydelse av atrioventrikulärt block, skänkelblock och fascikelblock

KJELL NIKUS

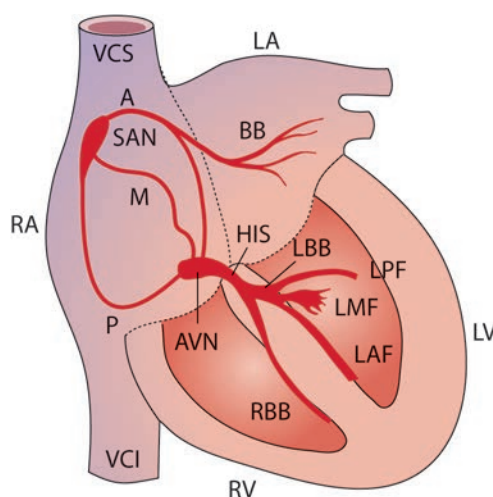
Atrioventrikulärt block (AV-block) av första graden och andra gradens AV-block Mobitz typ 1 (Wenckebach-block) kan vara vagalt medierade och därmed godartade. Vid andra gradens AV-block Mobitz typ 2 är det däremot ofta fråga om något sjukdomstillstånd i hjärtats elektriska retledningssystem och kardiologiska utredningar är indicerade. Avancerat AV-block, såsom totalblock, kräver ofta akut handläggning och pacemakerimplantation.

Högersidigt skänkelblock (RBBB) och anteriort fascikelblock (LAFB och LAHB) föranleder inga tilläggsutredningar hos symptomfria patienter. Vänstersidigt skänkelblock (LBBB) och icke-specifierad intraventrikulär överledningsrubbning är däremot ofta förenade med hjärtsjukdom av något slag och kardiologiska utredningar, innefattande hjärtultraljud, är nödvändiga.

Inledning

Alla hjärtmuskelceller (myokardceller) har förmåga till elektrisk aktivering. De specialiserade pacemakercellerna i sinusknutan har förmåga att spontant aktiveras. Denna automatik är en förutsättning för normal impulsbildning i hjärtat. Från sinusknutan går hjärtats elektriska aktivering (depolarisering) vidare till förmaken och den atrioventrikulära knutan (AV-knutan, AV-noden) (Figur 1). Från AV-noden fortsätter den elektriska aktiveringen till His bunt, som delas in i höger och vänster skänkel. Den vänstra skänkeln delas in i en främre, septal, och en bakre skänkel. Skänklarna övergår successivt i Purkinjes muskeltrådar, som överför den elektriska impulsen till myokardcellerna.

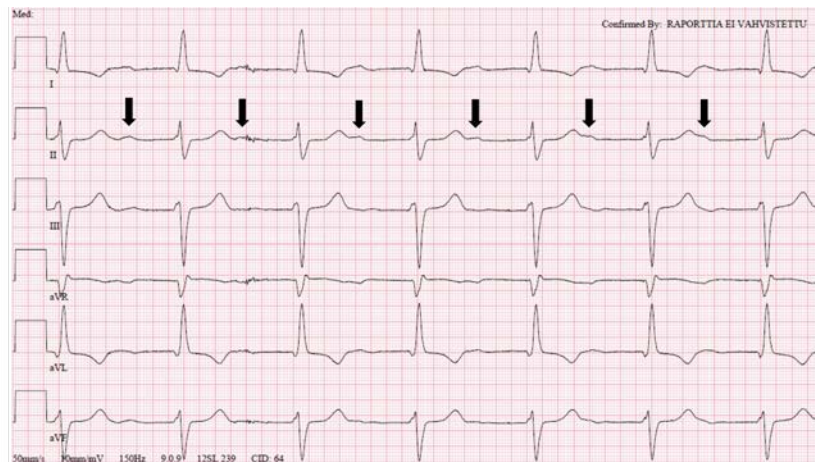
AV-noden befinner sig lågt nere i förmaksskiljeväggen. Dess blodförsörjning kommer



Figur 1. Hjärtats retledningssystem. SAN = sinusknutan, AVN = AV-noden, A = främre internodalbanan, M = mellersta internodalbanan, P = bakre internodalbanan, BB = Bachmans bunt, HIS = His bunt, LBB = vänster skänkel, RBB = höger skänkel, LAF = främre vänstra fascikeln, LPF = bakre vänstra fascikeln, LMF = mellersta (septala) vänstra fascikeln, RA = höger förmak, LA = vänster förmak, RV = höger kammare, LV = vänster kammare, VCS = vena cava superior, VCI = vena cava inferior. Figuren publiceras med tillstånd av Duodecim. Den har tidigare publicerats i boken Kardiologia, Duodecim, 2016 (Illustratör: Helena Schmidt).

SKRIBENTEN

Kjell Nikus, MD, specialist i inre medicin och kardiologi, docent och professor i kardiologi, Tammerfors universitet, fakulteten för medicin och hälsoteknik samt avdelningsöverläkare vid Tammerfors Hjärtsjukhus



Figur 2. EKG (extremitetsavledningar) från en 79-årig man med hypertoni och restillstånd efter framväggsinfarkt. P-vågorna är markerade med pilar. PQ-tiden är konstant, men kraftigt förlängd, 350 ms. Dessutom ser man främre fascikelblock (QRS-axel -39° , SIII > SII) och man kunde här använda termen bifascikulärt block. Övriga EKG-förändringar är vänsterkammarmhypertrofi (R-vågen i aVL > 11 mm) och vänsterkammarmbelastning (ST-sänkningar och inverterade T-vågor i I och aVL). Det kan ibland vara svårt att hitta P-vågen i dessa fall, eftersom den kan sammanfalla med den föregående T-vågen. En så här lång PQ-tid kan vara hemodynamiskt ofördelaktig (mitralisinsufficiens) och resultera i avancerat AV-block. Kardiologiska utredningar är indicerade. Det finns också skäl att avsluta eventuell medicinering med betablockerare.

till största delen från höger kranskärl (1). Då man analyserar ett EKG kan man indirekt få en uppfattning om AV-nodens funktion via PQ-tiden. Sjukdomar i den kompakta AV-noden är emellertid svåra eller omöjliga att skilja från sjukdomar mera distalt i His-Purkinjesystemet utifrån en standardanalys av EKG. Följaktligen innebär atrioventrikulärt block (AV-block) att impulsledningen någonstans i AV-systemet (inte nödvändigtvis i själva AV-noden) är långsammare än normalt. Detta har en stor betydelse eftersom sjukdom mer distalt (d.v.s. i His-Purkinjesystemet) har en allvarigare prognos med hög risk för progression till totalt AV-block och plötslig död (2).

Olika sjukdomstillstånd kan resultera i störningar i impulsbildning och överledning. I många fall förblir etiologin till rubbningen okänd, och då misstänker man oftast degenerativa förändringar i retledningssystemet. Då man bedömer den kliniska betydelsen av retledningsstörningar, bör man beakta de kliniska omständigheterna, såsom patientens ålder, graden av fysisk aktivitet och eventuella symtom. Etiologiska utredningar är ofta nödvändiga, speciellt med tanke på hjärtsjukdomar som bakgrundsfaktorer till störningarna. Medicinering kommer sällan i fråga vid behandling av retledningsstörningar, men behandling av den underliggande sjukdomen kan ha en positiv effekt. Inte sällan är pacemakerimplantation nödvändig, om störningen

leder till symtom såsom presynkope, synkope eller nedsatt prestationsförmåga.

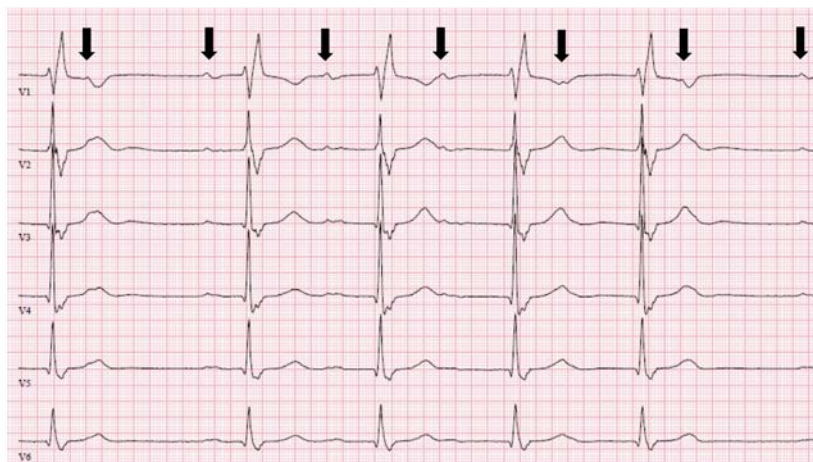
Atrioventrikulärt block (AV-block)

AV-block kan vara bestående eller intermittent. Etiologin är ofta okänd och klassificeras då som idiopatisk degenerativ fibros. Specifika etiologiska faktorer är bland annat akut ischemi, hjärtmuskelinflammation (myokardit), infiltrativa hjärtmuskelsjukdomar (speciellt sarkoidos), läkemedel (betablockerare), hyperkalemi och kardiologiska eller hjärtkirurgiska ingrepp. På senare år har AV-block som en följd av perkutan behandling av aortaklaffsstenos (TAVI-ingrepp) aktualiserats (3).

Första gradens AV-block

Första gradens AV-block innebär att impulsledningen genom AV-systemet sker långsammare än normalt, det vill säga PQ-tiden är förlängd, men varje förmaksimpuls når hjärtkamrarna och hjärtrytmen påverkas inte. Följaktligen ger första gradens AV-block inga symtom, men i vissa fall försämras överledningen så småningom och mera avancerat AV-block med tillhörande symtom kan uppstå (figur 2). Vanligen anger man 200 ms (0,2 sek) som övre gräns för normal PQ-tid.

Vissa källor anger 220 ms, vilket är kliniskt relevant, särskilt hos äldre individer eftersom PQ-tiden tenderar att förlängas med åldern.



Figur 3. En 81-årig kvinna hade högersidigt skänkelblock (RBBB) sedan många år tillbaka. I ett par veckors tid hade hon haft återkommande episoder med presynkope, då det svartnade för ögonen. Hon hade inte mist medvetandet helt. Hon beställde tid till HVC-läkare p.g.a. symptomen. EKG (bröstavledningar) visar sinusrytm, och förutom RBBB ser man s.k. Wenckebach-periodik: var femte P-våg överleds inte till kammarnivå. P-vågorna är indikerade med pilar. Symptomen tyder på längre episoder med förlängda RR-intervaller. Patienten remitterades till kardiologiska kliniken och en permanent pacemaker implanterades.

Lindrigt förlängd PQ-tid har i allmänhet ingen klinisk betydelse. Eftersom AV-noden är rikligt innerverad av det autonoma nervsystemet, ser man ofta en fysiologisk förlängning av PQ-tiden (rentav > 300 ms) i vilo-EKG hos långdistansidrottare (4). Typiskt är då samtidig sinusbradykardi som tecken på ökad vagal påverkan. Normalisering av PQ-tiden vid fysisk ansträngning ger belägg för att det är fråga om ett fysiologiskt fenomen.

Andra gradens AV-block

Andra gradens AV-block delas in i två typer. Vid typ 1 är lokaliseringen så gott som alltid i AV-knutan och QRS-komplexet är därför smalt och tillståndet oftast benignt. Vid typ 2 är lokaliseringen oftast mer distal och QRS-komplexet kan vara breddökat.

I typ 1 förlängs PQ-tiden stegvis från slag till slag tills en P-våg inte följs av ett QRS-komplex som tecken på blockering i AV-noden. Denna Wenckebach-periodik omfattar i typiska fall 3–5 hjärtslag och uppträder återkommande (figur 3). I Holterundersökningar är typ 1-block ett rätt vanligt, fysiologiskt fenomen hos unga människor med förhållandevis långsam hjärtrytm i vila. Om det är fråga om en (äldre) patient med presynkope eller synkopeepisoder bör man dock överväga pacemakerimplantation. I den atypiska formen av typ 1 block saknas Wenckebach-periodiken, men PQ-tiden är alltid kortare i

hjärtslaget efter den icke-överledda P-vågen jämfört med slaget, som föregår nämnda P-våg. Behandlingsmässigt skiljer sig atypiskt block inte från den typiska formen.

Andra gradens AV-block typ 2 uppträder sällan hos hjärtfriska personer. På EKG ser man enstaka P-vågor, som inte följs av ett QRS-komplex, det vill säga förmaksaktivering överleds inte konstant till kamrarna, men till skillnad från typ 1-block sker det ingen gradvis förlängning av PQ-tiden (Wenckebach-periodik). Om den paus som uppstår efter en icke-överledd P-våg är lång (över 2 sek), följs den ofta av ett ersättningslag från AV-noden eller från något ventrikulärt fokus. Tillståndet beror vanligen på sjukdom i retledningssystemet och leder i de flesta fall till implantation av permanent pacemaker. Vid misstanke om typ 2-block är alltså kardiologisk konsultation på sin plats. PQ-tiden kan vara normal eller förlängd.

Differentialdiagnostiskt är det viktigt att försäkra sig om att de P-vågor som inte överleds är normala sinus-P-vågor. Förmaks-extraslag kan nämligen vara så tidiga (P-on-T-fenomenet) att de inte leds över till kamrarna (figur 4). Genom att mäta avståndet mellan P-vågorna kan man skilja mellan andra gradens AV-block typ 2 (jämnt avstånd mellan P-vågorna) och icke-överledda förmaks-extraslag (P-vågen kommer "för tidigt" med hänsyn till sinusrytmens frekvens).

I samband med höga förmaksfrekvenser, särskilt vid förmaksfladder, är det normalt (fysiologiskt) att en del av förmaksimpulserna inte överleds till kamrarna. Vid förmaksfladder är förmaksaktivitetens frekvens över 200–300 i minuten och det är därför livsviktigt att inte alla förmaksimpulser (fladdervåg, F-våg) överleds till kamrarna. Tyvärr använder det automatiska analysprogrammet i vissa EKG-apparater termen AV-blockering i dessa fall trots att det är fråga om ett fysiologiskt fenomen. Det leder ibland klinikerns tankar till behovet av pacemaker.

Avancerat AV-block

Tredje gradens AV-block kallas också totalblock och kännetecknas av att inga förmaksimpulser passerar AV-systemet (figur 5). Överledningsstörningen kan lokaliseras till AV-noden, His bunt eller bilateralt i skänklarna. Hjärtats pacemakerfunktion övertas av något ersättningsfokus distalt om blocket. En ersättningsrytm från AV-systemet ovanför skänkelnivå kallas nodal ersättningsrytm, medan ventrikulär ersättningsrytm pekar på ett pacemakerfokus distalt om His bunt. Vid nodal ersättningsrytm är hjärtfrekvensen i

allmänhet 40–55 i minuten och patienten är vanligen symtomfri i vila. Vid ventrikulär ersättningsrytm är frekvensen 30–40 i minuten och symptom på hjärtsvikt kan uppkomma.

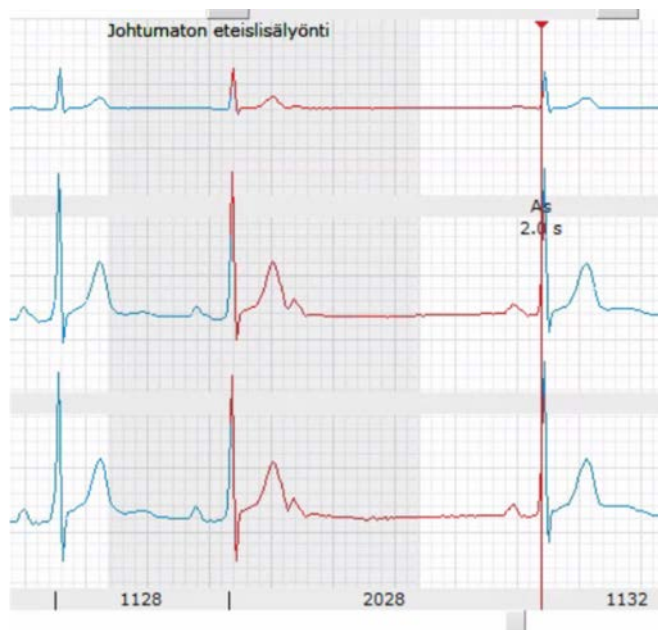
Totalblock är nästan alltid en indikation för permanent pacemaker. Undantag är situationer, där blocket är övergående, såsom vid läkemedelsintoxikation och inferior ST-höjningsinfarkt. I det sistnämnda fallet leder återställning av koronarflödet, vanligen via PCI-ingrepp, nästan alltid till normalisering av AV-överledningen (1, 5).

Andra typer av avancerat block är AV-block med 2:1-överledning, där bara varannan P-våg överleds och situationer där några konsekutiva P-vågor inte följs av QRS-komplex, medan andra P-vågor överleds (2). Också i dessa fall är pacemakerimplantation vanligen indicerad.

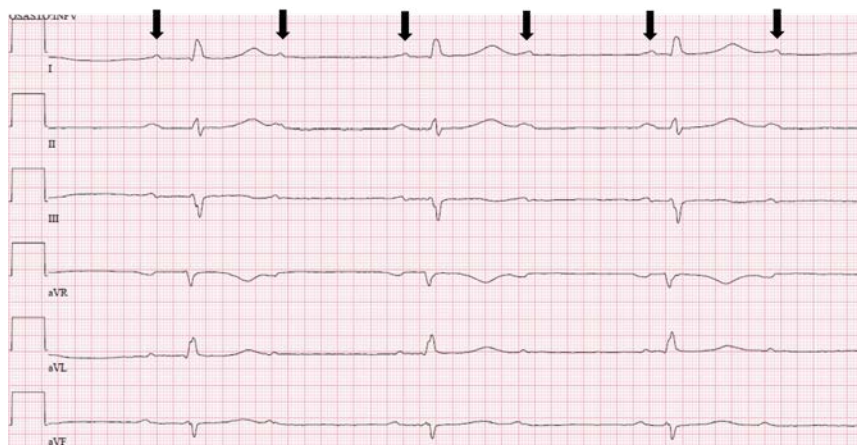
Skänkelblock – grenblock

Högersidigt skänkelblock (RBBB)

Högersidigt skänkelblock eller högergrenblock (right bundle branch block, RBBB) innebär att den elektriska impulsvägen från förmaken blockeras i höger skänkel på kammarnivå. Impulsspridningen till höger kammare sker först



Figur 4. En 49-årig man med paroxysmalt förmaksflimmer hade rikliga förmaksextraslag. En Holter-registrering visade återkommande P-vågor, som inte följdes av ett QRS-komplex. I dessa fall är det viktigt att skilja mellan andra gradens AV-block av Mobitz typ 2, som ofta är en indikation för pacemakerimplantation, och P-vågor härrörande från förmaksextraslag, som är ett klart mer benignt tillstånd. Exemplet visar att förmaksextraslaget kommer tidigt, delvis ovanpå föregående T-våg, vilket förklarar att den inte överleds till kamrarna – kamrarna är fortfarande i refraktär fas efter föregående depolarisering och kan därför inte aktiveras. Liksom i det här exemplet är pausen, som orsakas av icke-överledda förmaksextraslag, kort (här drygt 2 sekunder).



Figur 5. En 76-årig man uppsökte HVC p.g.a. akut försämrad prestationsförmåga. Han hade inga symtom i vila, men vid minsta fysiska ansträngning fick han andnöd och benen kändes blytunga. EKG (extremitetsavledningar) visar sinusrytm med totalblock. P-vågorna är indikerade med pilar. Det finns inget tidsmässigt samband mellan förmaksaktivitet (P-vågor) och kammaraktivitet (QRS-komplex), utan de aktiveras oberoende av varandra.

mot slutet av vänster kammars aktivering och utanför retledningssystemet. Följaktligen är aktiveringen av höger kammare långsammare än normalt och därför är QRS-komplexet breddökat. EKG-kriterierna för RBBB visas i tabell 1, medan figur 3 visar de typiska EKG-fynden.

Tabell 1. EKG-kriterierna för högersidigt skänkelblock (RBBB).

QRS-duration ≥ 120 ms
QRS-komplex av rsR'- eller rSR'-typ (M-format komplex) i V_1 - V_2
Bred S-våg i I och V_6 (> 40 ms och/eller bredare än R-vågen)

I åldersgruppen 55 år och äldre förekommer RBBB hos cirka 2 procent av befolkningen (6). Generellt sett påverkar överledningsstörningen inte prognosen negativt (7–8). Både ST-höjningsinfarkt och lungemboli kan dock resultera i RBBB. ST-höjningsinfarkt kan diagnostiseras på normalt sätt trots RBBB. Ett nytt högersidigt skänkelblock i samband med ST-höjningsinfarkt tyder på akut ocklusion av främre nedåstigande grenen av vänster kranskärl (left anterior descending coronary artery, LAD) (1).

I samband med medfödda hjärtfel kan man se RBBB med atypiska mönster såsom uttalat hög R'-våg.

Vänstersidigt skänkelblock (LBBB)

Vid vänstersidigt skänkelblock eller vänstergrenblock (left bundle branch block, LBBB)

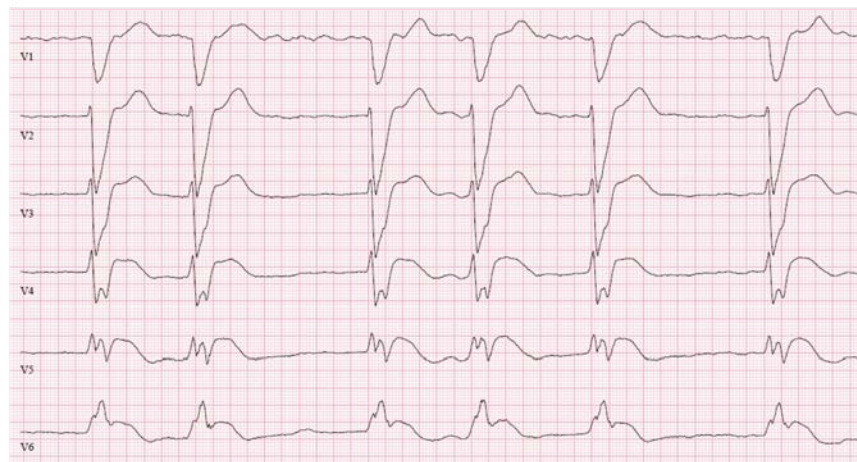
sker aktiveringen av kammaren enbart genom den högra grenen av retledningssystemet, medan aktiveringen av vänster kammare sker utanför retledningssystemet. Följden är ett breddökat QRS-komplex. Eftersom kamarmellanväggen (septum) aktiveras på ett avvikande sätt från höger till vänster uteblir den normala (septala) q-vågen i laterala bröstavledningarna V_5 och V_6 . På befolkningsnivå är förekomsten ungefär densamma ($\sim 2\%$) som vid RBBB i åldersgruppen 55 år och äldre, men hos unga och i medelåldern är förändringen ovanlig (6).

Tabell 2 visar de traditionella EKG-kriterierna för LBBB. Forskare har rätt nyligen framhållit att kammaraktiveringen vid LBBB är så pass kraftigt fördröjd att den nedre gränsen för QRS-durationen för män borde vara 140 millisekunder eller högre och för kvinnor 130 ms eller högre i stället för den traditionella gränsen 120 ms (9). Förslaget har åtminstone ännu inte godkänts generellt. Det väsentligaste kriteriet är existensen av en M-formad R-våg i åtminstone två av avledningarna I, aVL, V_5 och V_6 (10).

Tabell 2. Kriterier för vänstersidigt skänkelblock (LBBB).

QRS-duration ≥ 120 ms
rS- eller QS-typ QRS-komplex i V_1 och V_2

Eftersom kammaraktiveringen är avvikande i samband med LBBB, tar också repolarisationsvågen en annan riktning än den normala, vilket resulterar i sekundära förändringar i ST-sträckan och T-vågen. Förändringarna är



Figur 6. EKG (bröstavledningar) från en 76-årig man med permanent förmaksflimmer och akut insättande bröstsmärta. Patienten har vänstersidigt skänkelblock (LBBB): QRS-durationen är 165 ms och QRS-komplexet är M-format i avledningarna V_5 och V_6 . Däremot hör det inte till ett typiskt LBBB att avledningar med ett positivt QRS-komplex (V_5 och V_6) har ST-höjning (konkordant ST-förändring). Fenomenet beror på akut kranskärlsockklusion. Man öppnade det tilltäppta kranskärllet med ett PCI-ingrepp och EKG visade diskordanta ST-förändringar igen i avledningarna (positivt QRS-komplex och ST-sänkning).

diskordanta: i avledningar med positivt QRS-komplex (t.ex. I, aVL, V_{5-6}) ser man ST-sänkning och en negativ T-våg och tvärtom (t.ex. V_1). Detta fenomen innebär att ischemidiagnostik är nästan omöjlig i samband med LBBB. Den kliniska bedömningen bör alltså ske på grundval av symtom och klinisk bild. I vissa fall kan man ändå diagnostisera akut kärlockklusion fastän patienten har LBBB. Det mest pålitliga av de så kallade Sgarbossakriterierna för EKG vid akut infarkt är en konkordant ST-förändring, vilket innebär att det i åtminstone två EKG-avledningar med ett positivt QRS-komplex finns ST-höjning (11) (figur 6). Till skillnad från RBBB ses LBBB sällan hos hjärtfriska individer. Det finns ofta någon bakomliggande hjärtsjukdom, som på ett eller annat sätt afficerar retledningssystemet. Det kan vara fråga om exempelvis kardiomyopati, kranskärlssjukdom, klaffel eller hypertensiv hjärtsjukdom. I dessa fall bör alltså patienter med LBBB remitteras till kardiologiska utredningar. Hjärtultraljud är indicerat och i vissa fall behövs också magnetkameraundersökning. Det finns också degenerativa förändringar i retledningssystemet, där inga avvikelser kan påvisas i hjärtmuskeln (Levs sjukdom eller Lenegres sjukdom).

Partiella skänkelblock

Partiella eller inkompleta skänkelblock har per definition samma QRS-mönster som komplett RBBB eller LBBB, men QRS-durationen

är mindre än 120 ms, ofta 100–115 ms. Partiellt RBBB är vanligt hos idrottare (4). Ofta har QRS-komplexet då inte ett typiskt RBBB-mönster utan någon annan typ av uppsplittring av QRS-komplexet (t.ex. QRS av rsr'- eller Rsr'-typ). Det anses att förändringen hos idrottare inte tyder på blockering av kammaröverledningen utan att det i stället är fråga om ett fysiologiskt fenomen.

Partiellt RBBB påverkar inte prognosen negativt och kräver inga vidare utredningar. Det kan dock förekomma som ett övergående fenomen vid akut lungemboli.

Partiellt LBBB är ett kontroversiellt EKG-begrepp (12). Lätt breddökat QRS (< 120 ms) med förhållandevis höga R-vågor i de laterala avledningarna (I, aVL och V_5 - V_6) är ett vanligt fenomen i samband med vänsterkammarhypertrofi (left ventricular hypertrophy, LVH) och kan vara svårt att skilja från partiellt LBBB. Vid partiellt LBBB saknas den normala q-vågen i avledningarna V_5 och V_6 och det bör också finnas åtminstone en antydning till ett M-format QRS lateralt. Partiellt LBBB kan föregå komplett LBBB och är ofta associerat till någon form av organisk hjärtsjukdom. Det finns alltså skäl att överväga kardiologiska utredningar med ultraljudsundersökning.

Intermittent skänkelblock

Intermittent RBBB är ett rätt vanligt fenomen i samband med höga kammarfrekvenser, exempelvis vid förmaksflimmer. Detta frekvens-

beroende skänkelblock (aberration) förklaras av att den högra kammarskänkeln har längre refraktärperiod än den vänstra. Intermittent RBBB kan också förekomma i samband med tidiga förmaksextraslag.

Intermittent LBBB kan vara frekvensberoende. Exempelvis vid arbets-EKG eller Holterregistrering kan man då se LBBB vid högre hjärtfrekvenser. Hos vissa patienter kan fenomenet utlösa bröstsmärta. Det bör påpekas att en del patienter med intermittent LBBB kan utveckla T-inversioner i samband med att QRS-durationen normaliseras. Fenomenet kallas kardiellt minne (cardiac memory) och T-inversionerna kan kvarstå i flera veckor eller månader (13). T-inversionerna lokaliseras ofta till bröstavledningarna och kan lätt misstolkas som ischemiförändringar ("Wellens syndrom"). I samband med kardiellt minne ser man inte T-inversioner i avledningarna I och aVL, vilket däremot är vanligt vid akut kranskärlssjukdom.

Icke-specificerat intraventrikulärt block

Om QRS-durationen är förlängd, men kriterierna för höger- eller vänstersidigt skänkelblock inte uppfylls, är det vanligen fråga om icke-specificerat intraventrikulärt block (non-specific intra-ventricular conduction delay/-disease, NSIVCD). I dessa fall är det nästan alltid fråga om någon bakomliggande hjärtsjukdom, där överledningen i Purkinjes muskeltrådar i hjärtkamrarna är fördröjd. Det kan till exempel vara fråga om ett infarktarr, en inlagringssjukdom eller ökad mängd interstitiell fibros. Patienter med denna retledningsstörning bör remitteras till kardiologiska utredningar (8).

Fascikelblock

Eftersom man ursprungligen ansåg att retledningssystemets vänstra skänkel förgrenas i endast två distala grenar, den främre och den bakre grenen, används termen hemiblock för att beteckna en överledningsstörning i en del av vänster kammars ledningssystem. Det har dock påvisats bland annat i obduktionsmaterial att en tredje förgrening, den septala (eller mellersta) fascikeln, existerar antingen som en klart avgränsad struktur eller som ett nätverk. Därför är termen fascikelblock att rekommendera, men termen hemiblock används fortfarande mycket i litteraturen.

Anteriort fascikelblock (LAFB, LAHB)

Anteriort fascikelblock (left anterior fascicular block, LAFB; left anterior hemiblock, LAHB)

kan förekomma isolerat eller i kombination med högersidigt skänkelblock. Vid isolerat LAFB är QRS-komplexet lätt breddökat (< 120 ms) och QRS-axeln är vänsterställd på minus 30 grader eller mera (figur 2). S-vågen är djupare i avledning III än i avledning II. R-vågen kan vara låg (≤ 3 mm) i avledningarna V_1 – V_3 , vilket kan ge anledning att misstänka gammal framväggsinfarkt. Det kan vara svårt att skilja LAFB från en vänsterställd QRS-axel av annan etiologi (14). Det är vanligt att axeln förskjuts mot vänster med stigande ålder, men i praktiken är axeln då mellan 0 och minus 30 grader.

På befolkningsnivå är förekomsten av LAFB cirka två procent hos personer i åldern 55 år och äldre (6). EKG-förändringen föranleder inga tilläggsundersökningar om det inte finns anledning att misstänka hjärtsjukdom. Etiologin kan vara degeneration av ledningsbanorna, men LAFB förekommer också i samband med hypertensiv hjärtsjukdom, klaffel och kardiomyopater. LAFB isolerat eller i kombination med RBBB kan uppstå vid akut ST-höjningsinfarkt i framväggen (1). Retledningsstörningen försvårar inte infarkt-diagnostiken. Uppkomst av LAFB plus RBBB vid akut ST-höjningsinfarkt beror på att både den högra skänkeln och den anteriora fascikeln får sin blodförsörjning från septalgrenar i den främre vänstra nedåttigande grenen av vänster kranskärl (LAD).

Posteriort fascikelblock (LPFB, LPHB)

Posteriort fascikelblock (left posterior fascicular block, LPFB; left posterior hemiblock, LPHB) är en ytterst ovanlig EKG-förändring. Enligt definitionen är QRS-durationen kortare än 120 ms, QRS-axeln högerställd ($\geq +90^\circ$) och S-vågens amplitud är större än R-vågens (rS) i avledningarna I och aVL. Även om kriterierna uppfylls är det för det mesta inte fråga om LPFB (15). En lindrig högerförskjutning av QRS-axeln ($+90^\circ$ – 95°) är vanligt hos unga (slanka) individer. Om QRS-durationen är kortare än 100 ms kan man i praktiken utesluta LPFB. Det är också värt att söka tecken på högerkammарbelastning, såsom hög R-våg i V_1 (R/S-kvot > 1) och ST-sänkningar i V_1 – V_3 , som tecken på högersidig belastning, när EKG uppvisar högerställd QRS-axel. Misstanke om LPFB är en indikation för kardiologiska utredningar, särskilt hjärtultraljud.

Septalt fascikelblock

Existensen av en anatomisk septal fascikel är väl dokumenterad. Däremot råder det viss

osäkerhet om hur blockeringen syns i EKG. Det finns starka belägg för att septalt fascikelblock (left septal fascicular block) resulterar i en hög (> 15 mm) R-våg i avledning V₂ (16). Det finns dock ett antal tillstånd, bland annat motsolsrotation av hjärtat, som kan resultera i en liknande EKG-förändring. Därför rekommenderas det att man diagnostiserar LSFB endast utifrån temporärt höga R-vågor i V₂.

Kombinerad överledningsstörning

Risken för totalblock är ökad om det finns kombinerade överledningsstörningar, såsom första gradens AV-block + RBBB, LAFB + RBBB, LPFB + RBBB eller första gradens AV-block + LAFB + RBBB (17). Tyvärr är det svårt att fastställa kliniska markörer eller EKG-markörer som kan förutse förvärrade överledningsstörningar, och nyttan med EKG-kontroller kan därför ifrågasättas. Patienten bör dock informeras om möjliga symtom, närmast presynkope eller synkope, som kan tyda på en försämring av situationen. EKG-kombinationen RBBB + LBBB är sällsynt, men den är i praktiken en form av totalblock och bör handläggas akut. Kombinationen kan förekomma i ett och samma EKG eller i olika EKG-registreringar.

Referenser

1. Nikus K, Birnbaum Y, Fiol-Sala M, Rankinen J, Bayés de Luna A. Conduction Disorders in the Setting of Acute STEMI. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(1):41–49.
2. Barold SS, Herweg B. Second-degree atrioventricular block revisited. *Herzschrit Elektrophys.* 2012;23:296–304.
3. Chen S, Chau KH, Nazif TM. The incidence and impact of cardiac conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020;9(6):452–467.
4. Nikus K, Parikka H. Aikuisurheilijan EKG-muutokset. *Duodecim.* 2021;137(4):411–419.

5. Alnsasra H, Ben-Avraham B, Gottlieb S, Ben-Avraham M, Kronowski R, Iakobishvili Z, Goldenberg I, Strasberg B, Haim M. High-grade atrioventricular block in patients with acute myocardial infarction. Insights from a contemporary multi-center survey. *J Electrocardiol.* 2018; 51(3): 386–91.
6. Haataja P, Nikus K, Kähönen M, Huhtala H, Nieminen T, Jula A, Reunanen A, Salomaa V, Sclarovsky S, Nieminen MS, Eskola M. Prevalence of ventricular conduction blocks in the resting electrocardiogram in a general population: the Health 2000 Survey. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1953–60.
7. Haataja P, Anttila I, Nikus K, Eskola M, Huhtala H, Nieminen T, Jula A, Salomaa V, Reunanen A, Nieminen MS, Lehtimäki T, Sclarovsky S, Kähönen M. Prognostic implications of intraventricular conduction delays in a general population: the Health 2000 Survey. *Ann Med.* 2015 Feb;47(1):74–80.
8. Rankinen J, Haataja P, Lyytikäinen L-P, Huhtala H, Lehtimäki T, Kähönen M, Eskola M, Pérez-Riera AR, Jula A, Rissanen H, Nikus K, Hernesniemi J. Long-term outcome of intraventricular conduction delays in the general population. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021;26(1):e12788.
9. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *American Journal of Cardiology.* 2011;107(6): 927–934.
10. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, de Abreu LC, de Almeida MC, Rankinen J, Soler FB, Nikus K. Re-evaluating the electro-vectorcardiographic criteria for left bundle branch block. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24:e12644.
11. Tabas JA, Rodriguez RM, Seligman HK, Goldschlager NF. Electrocardiographic criteria for detecting acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2008; 52(4): 329–336.
12. Wasserburger RH, White DH, Lindsay ER. The incomplete left bundle branch block. *Chest.* 1963;43(6):594–600.
13. Schvilkin A, Duand HD, Josephson ME. Cardiac memory. Diagnostic tool in the making. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2015;8(2):475–482.
14. Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M. Hemiblocks revisited. *Circulation.* 2007;115(9):1154–1163.
15. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, de Abreu LC, Tonussi Mendes JE, Nikus K. Indian Pacing Electrophysiol J. 2018;18(6):217–230.
16. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros A, Daminello-Raimundo R, de Abreu LC, Nikus K. The tetrafascicular nature of the intraventricular conduction system. *Clin Cardiol.* 2019;42(1):169–174.
17. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block - the predictive value of noninvasive and invasive assessment. *I Intern Med.* 2006;260(1):31–38.

Kjell Nikus

kjell.nikus@sydanskairaala.fi

Inga bindningar

Summary

ECG interpretation and clinical significance of atrioventricular block, bundle branch block and fascicular block

First degree atrioventricular (AV) block and Mobitz 1 type second degree AV block may be vagally mediated and thereby benign. Mobitz 2 AV block is often associated with conduction system disease and is an indication for further cardiologic investigations. Advanced AV block, including total AV block, often requires urgent handling and pacemaker implantation, except in acute ST elevation myocardial infarction. Asymptomatic patients with right bundle branch block or left anterior fascicular block do not require further investigations. Left bundle branch block and non-specific intraventricular conduction delay are often associated with cardiac disease. Therefore, further cardiologic evaluation, including echocardiography, is recommended.

Hjärtat klappar – ska man bli orolig?

KARL JOHAN TÖTTERMAN

När vi inte känner av vårt hjärta mår vi i allmänhet väl. Hjärtat befinner sig elektriskt och hemodynamiskt i jämvikt och vi förnimmer inte vårt hjärta. Hjärtrytmen är regelbunden, hjärtat fylls och pumpar med konstant slagvolym – en god balans råder.

Denna goda balans kan mycket lätt störas genom olika former av rytmstörningar eller hjärtklappningar. Med hjärtklappning (lat. palpitation) förstod vi tidigare en ökad frekvens av hjärtverksamhet i förhållande till det fysiska tillstånd i vilket vi befinner oss. I dag omfattar palpitation även långsamma rytmstörningar, som gör att vi förnimmer den oregelbundna hjärtverksamheten. Palpitation är vanlig i alla åldrar och ökar med stigande ålder som en följd av att hjärtat omstruktureras. Därmed blir den elektriska stabiliteten mindre.

Som läkare har vi alla på vår mottagning mött patienter med rytmstörningar. I de flesta fall är det frågan om ett oskyldigt bekymmer som ger upphov till varierande besvär och ångest. I en del fall är det frågan om ett allvarigare bekymmer som kräver en ingående utredning. I alla fall är det viktigt att hjärtklappningens orsaker utreds grundligt, och med en god anamnes och en EKG-registrering med 12 avledningar kommer vi ofta långt.

All palpitation behöver inte bero på arytmi. En hyperdynamisk cirkulation som vid graviditet, grav anemi, hypertyreos eller ökad sympatikotoni kan upplevas som palpitation.

Hjärtat – en elektrisk motor

För oss läkare är rubriken en självklarhet, men för de flesta patienter en nyhet. Största delen av patienter som besöker en mottagning på grund av rytmstörningar vet inte att hjärtat är en elektrisk motor som själv bygger upp sin ström för att kunna fungera mekaniskt. Strömmen utgår från sinusknutan, ”tändstiftet”, med en frekvens på 80 000–120 000 slag per dygn. Varje gång strömmen breder ut sig i förmak och kammare aktiverar strömfronten cirka 3×10^9 enskilda hjärtmuskulceller. När detta ofantligt stora antal hjärtmuskulceller aktiveras otroligt många gånger under dygnet, kan man väl förstå att det emellanåt kan uppstå ”feltändningar” i form av extrasystolier.

Förekomst av rytmstörningar

Rytmstörningar förekommer vanligt hos symptomfria friska vuxna personer. Hos vuxna förekommer förmaksextrasystolier hos cirka 10

procent och mer än 20 procent av alla personer äldre än 60 år har minst 100 förmaksextraslag per dygn. Hos 5 procent i samma åldersgrupp överstiger antalet förmaksextraslag 1 000 per dygn. Kammarextraslag förekommer ännu mer frekvent hos hjärtfriska personer, hos 10–50 procent. Idrottare har fler extraslag än andra, och hos hjärtsjuka är frekvensen av arytmier avsevärt mycket större.

Utredning vid rytmstörningar

God anamnes förenad med klinisk undersökning och EKG utgör de första stegen vid utredning av rytmstörningar. Det är till fördel att helhjärtat satsa på dessa tre grundstenar vid utredning, ty ofta är rytmstörningen av repetitiv natur som kommer och går och då är det angenämt att veta att hjärtat en gång har undersökts ingående.

Stress, större alkoholmängder, stor kaffe konsumtion, rökning, nattvak, störning i vätske- eller saltbalans, vissa läkemedel, ökad ålder och sinusbradykardi är alla faktorer som ökar benägenheten för arytmier.

Arytmi kan vara första symtomet vid kranskärslsjukdom, myokardit, hjärtsvikt, vissa lungsjukdomar (cor pulmonale) samt tyreotoxikos.

När, var och hur har rytmstörningen startat? Hur påverkar den livskvaliteten? Väsentliga

SKRIBENTEN

Karl Johan Tötterman, MKD, FD,
specialist i inre medicin och kardiologi, docent,
Eira sjukhus, Helsingfors

faktorer är rytmstörningens natur, kliniska symtom, utlösande faktorer, andra sjukdomar, läkemedel, synkope, bröstsmärta och lungödem. Av stor betydelse är förekomsten av hjärtsjukdomar i bakgrunden. Om inga hjärtsjukdomar kan konstateras, hjärtat är kliniskt friskt och vilo-EKG är normalt, har rytmstörningen sällan en klinisk betydelse.

Slår hjärtat regelbundet eller oregelbundet vid rytmstörningar? Gör det pauser? Börjar rytmstörningen plötsligt och slutar plötsligt eller långsamt? Hur snabb är pulsen vid takykardier? – Dessa frågor för oss närmare ursprunget för rytmstörningen. Förekomst av synkope, svår andnöd eller bröstsmärta i samband med en rytmstörning pekar ofta på en mera allvarlig bakgrund. En del patienter kan vara helt symptomfria trots att de har en allvarlig rytmstörning med ökad risk för komplikationer (förmaksflimmer) eller plötslig död (multifokala kammarextrasystolier efter hjärtinfarkt).

Plötslig död kan ha en genetisk bakgrund, och förmaksflimmer och förmakstakykardier förekommer oftare hos patienter som har en positiv släktanamnes.

EKG-registrering vid rytmstörningar

Ett vilo-EKG med 12 avledningar är basinstrumentet för patienter med rytmstörningar. En registrering ska ske i vila och gärna om möjligt under själva rytmstörningen. Ett vilo-EKG kan avslöja flertalet faktorer om rytmstörningens bakgrund. Förmaksbelastning, avsaknad av P-våg (förmaksflimmer), F-våg (förmaksfladder) P-vågsvariationer (förmakstakykardi) kort PQ-tid (LGL-syndrom, förmakstakykardi), preaktivering av kamrar (deltavåg vid WPW-syndrom, förmakstakykardi), patologiska Q-vågor efter hjärtinfarkt och brett QRS-komplex (kammartakykardi), förlängd PQ-tid, trifascikulärblock (synkope), förlängd QT-tid (kammartakykardi) med mera.

Ett EKG registrerat under själva rytmstörningen ger mycket värdefull information om rytmstörningens natur och ursprung (figur 1). Ur P-vågens form kan en erfaren EKG-tolkare

härleda varifrån förmaksarytmin startar. Förmaks- och kammartakykardier kan särskiljas, något som speciellt vid aberrerande överledning (funktionellt grenblock) till kamrarna kan vara svårt. En bredkomplexig takykardi ska anses ha sitt ursprung i kamrar om det inte finns något särskilt skäl att hänföra dem till förmaken. Elektrofysiologer kan yttermera utläsa en mängd andra värdefulla fynd ur EKG:t under rytmstörningens gång, som hjälper dem att lokalisera rytmstörningens strukturer vid elektrofysiologiska interventioner.

En EKG-registrering kan dessutom förenas med olika vagala tester såsom carotismassage, eller Valsalva-manöver, eller med läkemedel som bromsar den atrioventrikulära överledningen (adenosin) för att utreda om takykardin har sitt ursprung i förmaken.

Ofta kan det vara svårt att registrera rytmstörningen i ett vilo-EKG och då finns det andra instrument att tillgå. Holter-registreringar (kontinuerligt EKG i 24–48 timmar) har gjorts sedan slutet av 1940-talet, men tekniken är i dag något helt annat. Symtom-EKG utsträcker sig ofta till 3–14 dygn eller längre (mindre komplett registrering). Nära besläktat är ett webbaserat EKG, där patienten sätter sina tummar i ändarna av ett instrument (avledning I) och registreringen överförs via webben till den som analyserar. Rytmövervakare inplanteras under skinnet på bröstkorgen och kan registrera EKG:t i årtal. Metoden används främst vid sällan förekommande rytmstörningar förenade med synkope. Under senare år har även klockor försetts med EKG-registreringsprogram. Klockorna är kopplade till mobiltelefoner som har analysprogram främst för förmaksflimmer, men de är än så länge inte lämpliga för en mera ingående arytmiagnostik.

Andra undersökningar vid rytmstörningar

Ofta kan även andra undersökningar vara behövliga vid utredning av rytmstörningar. En thoraxbild ger oss en uppfattning om hjärtats form och storlek. Ultraljud ger oss en mycket



Figur 1. Grav sinusbradykardi (puls 26/min) med förlängd AV-överledning (350 ms) och långt QT-intervall (580 ms) hos en 100-årig patient.

god inblick i hjärtats funktion och strukturer och bör göras vid minsta misstanke om hjärtsjukdom. Arbets-EKG är ett värdefullt redskap vid misstanke om belastningsutlöst arytm eller misstanke om ischemisk hjärtsjukdom. Magnetkamera- eller datortomografiundersökningar kommer i fråga vid infiltrativa och infektiösa myokardsjukdomar. Isotopundersökningar och koronarangiografi vid misstanke om ischemi-utlöst arytm – och till sist elektrofysiologiska undersökningar vid rytmstörningar som kräver terapeutiska åtgärder.

Mekanismer för uppkomst

Oberoende var i hjärtat arytmn uppstår är mekanismen för extraslaget likartad. I bakgrunden finns det ökad automatik, tidiga eller sena repolarisationsstörningar eller kretsaktivering. I en del fall är orsakerna kombinerade såsom vid ökad automatik och samtidig kretsaktivering. Ökad automatik ser man ofta i sinusknutan vid degenerativa tillstånd eller vid lokal skada och ischemi i myokardiet. Vid repolarisationsstörningar förlängs repolarisationsfasen i aktionspotentialen (QT-tiden), vilket ger upphov till elektrisk instabilitet. Grav hypokalemi, läkemedel som förlänger QT-tiden och genetiska orsaker till förlängd QT-tid (tidig repolarisationsstörning) bör beaktas. Arytmi vid ischemisk hjärtsjukdom eller vid hjärtsvikt har ofta sin orsak i repolarisationsstörningar. Kretsaktivering kan uppstå i retledningsbanor eller i myokardium med en cirkulär krets av aktionspotential och takykardi som följd. Junktionell takykardi, takykardi vid Wolff-Parkinson-Whites syndrom och kammartakykardi vid reperfusion i myokardiet efter hjärtinfarkt uppstår ofta såsom en kretsaktivering.

Former av arytmier

Förmaksextraslag

Förmaksextraslagen utlöses antingen från

höger eller från vänster förmak. Beroende på varifrån extraslaget utlöses kan P-vågens form och PQ-tiden variera. QRS-komplexets struktur är ofta oförändrat men kan vara vidgat, såsom vid bestående grenblock eller aberrerande överledning (funktionellt grenblock). P-vågens form ger ofta en hänvisning om ursprunget för extraslaget. Om P-vågen har samma form som vid sinusrytm är sinusknutan ursprunget. Om formen är nära nog likartad men PQ-tiden förkortad har extraslaget sitt ursprung i övre delen av höger förmak. Om P-vågen är positiv i avledning I, negativ i avledning II och V1, startar extraslaget i den nedre delen av höger förmak. En negativ P-våg i avledningarna I och aVL samt en positiv i V1 pekar på ett extraslag från vänster förmak.

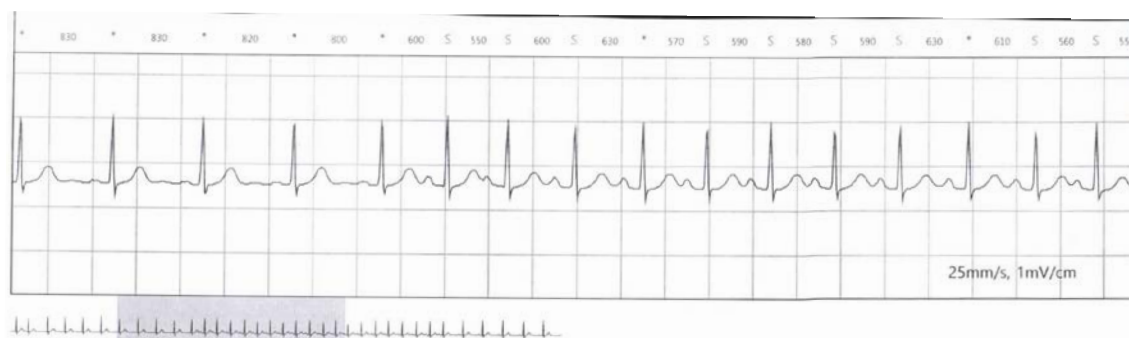
Förmaksextraslag är i allmänhet ofarliga men de kan ge upphov till en del kliniska besvär. Längre kompensatoriska pauser kan upplevas som kraftiga slag, obehaglig smärta, yrsel, svaghet eller palpitation. Tidiga (fenomenet P-on-T) och rikliga förmaksextraslag kan predisponera för förmakstakykardi och förmaksflimmer (figur 2).

Behandlingen består i att minska de bidragande faktorerna till förmaksarytmi (levnadsvanor). Vid rikliga besvär kan man pröva betablockerare eller kalciumantagonister. Vid svårare former kan även direkta antiarytmika såsom flekainid eller amiodaron användas under förutsättning att hjärtsjukdom har uteslutits. Vid hjärtsjukdom måste ofta behandlingen av den underliggande sjukdomen intensifieras för att minska förmaksarytmier.

Junktionella extraslag

Junktionella extraslag startar antingen från den atrioventrikulära knutan eller från His bunt.

I egt:t har QRS-komplexet samma form som vid en regelbunden sinusrytm, men P-vågen har motsatt riktning på grund av att den elektriska fronten går i motsatt riktning. P-vågen kan



Figur 2. Regelbunden sinusrytm som övergår i en annan regelbunden atrial rytm. P-vågens form och hastigheten på hjärtfrekvensen ändras.

förekomma före QRS-komplexet (högst 0,10 sekunder) eller efter (högst 0,2 sekunder) eller smälta samman i QRS-komplexet. Junktionella extraslag är sällsynta och i allmänhet godartade och de kräver sällan medicinering. Vid behov kan små doser av betablockerare provas.

Kammarextraslag

Kammarextraslag utlöses från höger eller vänster kammare. QRS-komplexet är brett (ofta > 140 ms) och har en karakteristisk form. Vid extrasystoli från vänster kammare ses formen av ett högersidigt grenblock och från höger kammare har extrasystolin formen av ett vänstersidigt grenblock. Efter QRS-komplexet ses ofta en retrograd P-våg samt en kompensatorisk paus. Kompensatoriska pauser förekommer oftare vid kammarextrasystolier än vid förmaksextrasystolier (figur 3).

Kammarextrasystolierna startar ofta vid samma punkt (unifokala) men kan även vara multifokala, det vill säga starta från olika utgångspunkter. Vid bigemini är vartannat slag ett extraslag och vid trigemini är vart tredje slag ett extraslag. Med kuplett förstås två extra slag efter varandra och med tripplett tre extraslag efter varandra. Extrasystoli startar ofta med ett konstant intervall till föregående normala slag (R-R-intervall) men vid parasystoli varierar intervallet. Parasystoli är sällsynt och innebär att det oftast i en kammare finns ett lokalt område med egen automatik och egen rytm. Parasystolin är regelbunden och påverkas ej av grundrytmen i hjärtat. Fusionsslag förekommer tidvis. Prognosen vid parasystoli är i allmänhet god och typiskt är att arytmin är svår att påverka med läkemedel.

QRS-komplexets form kan användas för att närmare lokalisera ursprunget för kammarextrasystolin. En hög positiv R-våg i avledningarna II, III samt aVF pekar på att ursprunget för extrasystolin kommer från kamrarnas utflödesregion. Är dessutom R(r)-vågen po-

sitiv i avledning I är ursprunget höger kammare eller septum, och vid en negativ våg är ursprunget vänster kammares sidovägg. Från bröstavledningarna kan man även få stöd för lokalisering. Transitionspunkten ($R/S > 1$) är före V3 vid extrasystoli från höger kammares utflödesregion och efter V3 vid extrasystoli från vänster kammare.

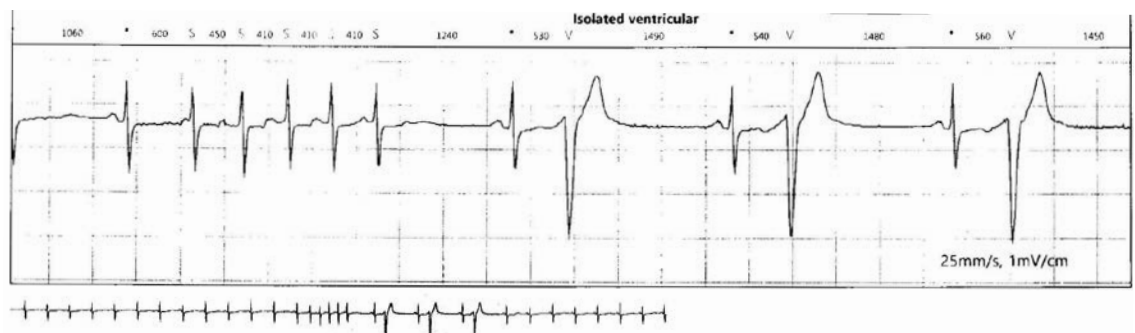
Rosenbaums extrasystoli har sitt ursprung i höger kammarens utflödesregion och den anses vara godartad, men vid riklig förekomst ($> 10\,000/\text{dygn}$) bör en elektrofysiologisk utredning göras (figur 4).

Tidiga kammarextrasystolier (R-on-T), där avståndet mellan ett normalt slag och ett extraslag är kort, är förenade med en ökad risk för kammartakykardi och kammarflimmer speciellt hos personer med hjärtsjukdom. Hos friska personer har tidiga kammarextrasystolier mindre betydelse.

Den kliniska bilden är mycket likartad som vid förmaksextrasystolier och i synnerhet en riklig förekomst av kompensatoriska pauser kan ge upphov till kliniska besvär. Om kammarextrasystolierna minskar vid fysisk belastning anses det generellt som ett gott tecken. Om däremot kammarextrasystolierna ökar vid belastning och det samtidigt uppträder multifokala extrasystolier med kupletter eller trippletter är prognosen sämre än vid enskilda extraslag. Mycket rikliga kammarextrasystolier (20–30 % av alla slag) kan predisponera för myopati och bör utredas elektrofysiologiskt.

Rikligt med kammarextrasystolier efter akut hjärtinfarkt samt vid dilaterad och hypertrofisk kardiomyopati är förenade med ökad risk för allvarliga arytmier.

Kammarextrasystolier som inte ger upphov till kliniska besvär behöver ej behandlas med läkemedel, men man bör vara uppmärksam på faktorer som ökar benägenheten för arytmier (levnadsvillkor). Vid kliniska besvär kan betablockerare och kalciumantagonister



Figur 3. Kortvarig paroxysmal förmakstakykardi som övergår i sinusrytm och bigeminemisk kammarextrasystoli och kompensatorisk paus.

prövas. Även antiarytmiska läkemedel såsom flekainamid kan användas förutsatt att hjärtat är friskt. Vid mycket rikliga kammarextraslag (> 10 000/dygn) rekommenderas elektrofysiologisk utredning.

Takykardier

Förmakstakykardier

Förmakstakykardi eller supraventrikulär takykardi (SVT) uppstår ofta genom en så kallad makrokretsaktivering eller mikrokretsaktivering via den atrioventrikulära knutan (ca 90 %), och mera sällan genom en mindre känd mekanism. I bakgrunden finns det ofta ett medfött fel eller en överflödigt retledningsbana som möjliggör en kretsaktivering. Supraventrikulär takykardi ser man därför ofta redan hos unga personer och cirka en procent av den vuxna befolkningen har benägenhet för SVT. Förmaksextraslag är den utlösande faktorn och den kan föregås av plötslig vagal retning såsom gäspning, hosta, böjning, sväljning med mera. Stress, trötthet och infektioner sänker tröskeln för SVT.

Typiskt för en förmakstakykardi är att den börjar plötsligt och slutar lika plötsligt. Hastigheten är hög, ofta 150–200 slag i minuten. I EKG:t är QRS-komplexet smalt, men det kan vara brett vid aberrant eller grenblock. P-vågen och PQ-tiden kan variera beroende på varifrån takykardin startar (figur 5).

Vagala åtgärder såsom Valsalva-manöver, hostning, ansiktet i kallt vatten (dykreflex) och carotismassage kan stoppa takykardin. Om det inte lyckas kan läkemedel ges intravenöst (adenosin, betablockerare, kalciumantagonister) eller elektrisk kardioversion utföras. Profylaktiskt används antingen en betablockerare eller en kalciumantagonist. Även flekainid och amiodaron kan i sällsynta fall komma i fråga. Kateterablation har fått en mycket viktig betydelse vid behandling

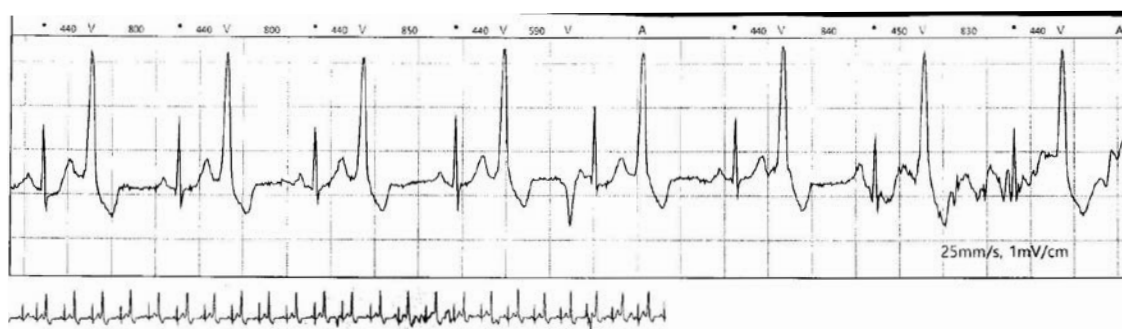
av förmakstakykardier. I mer än 90 procent av alla fall kan förmakstakykardi behandlas med ablation, och risker är sällsynta (< 1 %).

Wolff–Parkinson–Whites syndrom (WPW-syndrom)

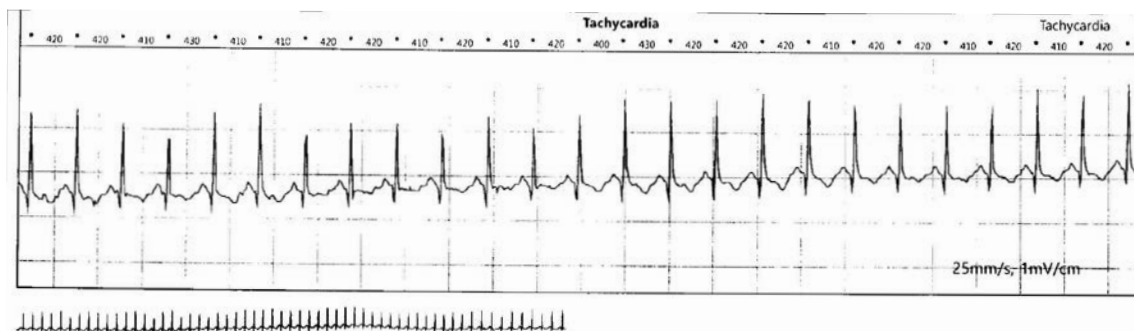
Wolff–Parkinson–Whites syndrom är till sin natur likartad med övriga förmakstakykardier, men EKG:t har en karakteristisk form med förkortad PQ-tid och en så kallad deltavåg i början av QRS-komplexet. WPW förekommer hos cirka 1–3 promille. Alla upplever inte takykardier, men takykardiägenheten ökar med stigande ålder. Orsaken till strukturen på EKG:t och takykardierna är en eller flera medfödda överflödiga retledningsbanor mellan förmak och kammare. Med hjälp av deltavågens elektriska axel kan man lokalisera platsen för den överflödiga retledningsbanan.

Ablation är den primära behandlingen av personer med WPW-syndrom samt takykardier. Effekten av läkemedel såsom betablockerare, kalciumantagonister och digoxin är marginell eftersom de inte påverkar retledningen i den överflödiga retledningsbanan. Friska personer med WPW i EKG:t som inte har takykardier har i allmänhet mycket god prognos. En deltavåg som är temporär eller försvinner vid fysisk belastning betyder även låg risk för takykardi.

Förmakstakykardier utan så kallad kretsaktivering är sinoatrial, lokal och kaotisk förmakstakykardi eller en junktionell takykardi. Orsaken är ofta en lokalt ökad automatik. Med en onaturlig sinustakykardi (inappropriate sinus tachycardia) förstås en hög grundrytm som utgår från sinusknutan och åtföljd av en kraftigt stegrad puls vid en anspråkslös belastning. Onaturlig sinustakykardi är vanlig hos unga asteniska kvinnor. Andra sjukdomsorsaker måste uteslutas (anemi, hypertyreos etc). Responsen på betablockare



Figur 4. Bigemini hos en patient med Rosenbaums kammarextrasystoli. Patienten hade mer än 26 000 extraslag/dygn.



Figur 5. Paroxysmal atrial förmakstakykardi med en pulshastighet 146/min

är ofta god och benägenheten för takykardi avtar med åren.

Vid förmakstakykardier utan kretsaktivering är början och slutet på takykardin långsam. P-vågen är normal vid sinoatrial takykardi, konstant avvikande men likartad vid lokal förmakstakykardi och olikartad vid kaotisk förmakstakykardi. Effekten av vagal stimulation är mindre uttalad eftersom rytmstörningen inte går genom AV-knutan. Betablockerare och kalciumantagonister används profylaktiskt. Kateterablation är ett mycket effektivt sätt att sköta problemet.

Förmaksfladder

Förmaksfladder är nästan utan undantag förknippat med en underliggande hjärtsjukdom, såsom hjärtsvikt, eller en kronisk lungsjukdom. Hos blott två procent av patienter med förmaksfladder förekommer ingen hjärtsjukdom. Förmaksfladder ökar med stigande ålder och är 2,5 gånger vanligare hos män. Förmaksfladder är vanligare efter hjärtoperationer.

Orsaken till förmaksfladder är en kretsaktivering med större omkrets i höger förmak. Vi skiljer mellan ett typiskt förmaksfladder med karakteristiska F-vågor i avledningarna II, III samt aVF och ett atypiskt där kretsaktiveringen har en annan plats.

Den kliniska bilden är likartad som vid förmaksflimmer men rytmen är mera regelbunden. Diagnosen baserar sig på en EKG-registrering. Typiskt förmaksfladder med F-vågor och varierande AV-överledning är lätt att känna igen, atypiskt fladder med avsaknad av karakteristiska F-vågor är mycket svårare att diagnostisera. Atypiskt förmaksfladder konstateras ofta först vid en elektrofysiologisk undersökning.

I en akut nödsituation görs genast en kardioversion. Vid stabilt tillstånd bromsas kammarhastigheten upp med betablockerare, en kalciumantagonist eller digoxin. Amidaron

kan komma i fråga för bättre pulskontroll. Effekten av läkemedel är ofta sämre vid förmaksfladder än vid andra former av takykardi och därför bör kateterablation övervägas i ett tidigt skede. Risken för tromboemboliska komplikationer vid förmaksfladder är av samma grad som vid förmaksflimmer, och i dag sätts bestående antikoagulan in i ett tidigt skede.

Förmaksflimmer

Förmaksflimmer behandlas utförligt av kollegan Mika Lehto i denna tidskrift och därför tas inte temat upp på denna plats.

Kammartakykardier

Med kammartakykardi förstås takykardi med ett brett QRS-komplex, och hastigheten är ofta över 100 slag i minuten. Grunden till kammartakykardi är ofta ett arr efter hjärtinfarkt, lokal fibros eller skador i retledningssystemet. En utlösande mekanism är ofta ett extraslag utöst av ischemi, ökad sympatiktone eller elektrolytstörning. Extraslaget ger upphov till en kretsaktivering eller till en avvikande repolarisation och ökad automatism.

Vi skiljer mellan unifokal kammartakykardi utlöst från ett ställe, multifokal takykardi utlöst från flera ställen och torsade des pointes-takykardi där EKG:t har en karakteristisk form i det att riktningen för takykardin svänger fram och tillbaka i cirka 180 grader. Torsade des pointes förekommer främst hos patienter med förlängd QT-tid. En kammartakykardiepisod under 30 sekunder anses som kort och över 30 sekunder som lång.

Följderna av kammartakykardi är främst förknippade med hastigheten på takykardin, längden på arytmin och underliggande sjukdom. Den kliniska bilden varierar mellan ett symptomfritt tillstånd till synkope, lungödem, hypoton chock och plötslig död. Med den

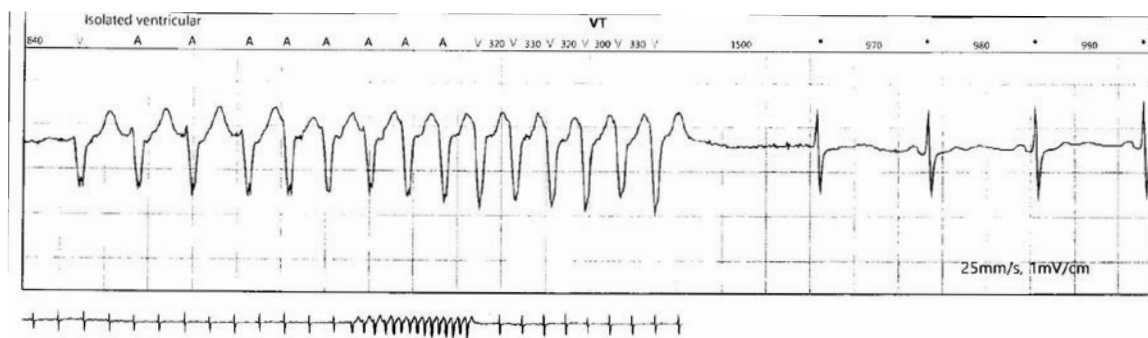


Figure 6. Skov av kammartakykardi med presynkopeala symptom hos en tidigare frisk 70-årig person.

kliniska bilden kan man inte skilja mellan förkastakykardi eller kammartakykardi (figur 6).

Diagnosen baserar sig på EKG-registrering. QRS-komplexet är brett och avviker ofta från formen av ett typiskt grenblock. I cirka 50 procent ses en så kallad VA-dissociation, det vill säga P-vågor och QRS-komplex som går i olika takt. QRS-komplexets form kan utnyttjas för att lokalisera varifrån kammartakykardin startar. Ultraljud, Holter-registrering och ofta även arbets-EKG hör till de diagnostiska undersökningarna och tröskeln för att göra en elektrofysiologisk utredning är låg.

Akut kammartakykardi som ger upphov till cirkulationssvikt ska konverteras utan dröjsmål och därefter är målet att korrigera bakomliggande orsaker (t.ex. ischemi). En patient med återkommande kammartakykardi bör sändas till specialistutredning och elektrofysiologiska undersökningar. Undersökningsresultaten och den bakomliggande sjukdomen avgör vilken behandlingsform som sedan väljs: läkemedel, pacemaker för rytmstörningar, kateterablation eller rentav kirurgiska ingrepp (sällsynt).

Kammartakykardi i ett friskt hjärta

Kammartakykardi kan förekomma i ett helt friskt hjärta och takykardierna har i allmänhet god prognos. Risken för plötslig död är liten. Kammartakykardin har sitt ursprung i höger eller vänster kammarens utflödesregion och

den utlösande mekanismen är en tidig efterpotential. Betablockerare eller kalciumantagonister används vid besvär och vid behov kan en kateterablation göras.

Sammandrag

Hjärtat klappar – ska man bli orolig? En utmärkt fråga som har många svar. Ett klappande hjärta som ger upphov till kliniska besvär ska utredas. En god anamnes är grunden för allt och den kliniska bilden är viktig. En EKG-registrering med 12 avledningar i vila och gärna under faser av rytmstörning behövs i alla utredningar av rytmstörningar. För EKG-registreringar under en längre finns det i dag goda instrument som kompletterar vilo-EKG. Ultraljud bör göras vid minsta misstanke om hjärtsjukdom. Arbets-EKG ska göras vid belastningsutlöst arytmi eller vid misstanke om ischemi. Ett friskt eller ett sjukt hjärta avgör i hög grad den kliniska betydelsen av arytmin.

Karl Johan Tötterman
karl.totterman@fimnet.fi

Inga bindningar.

Referenser

1. Kardiologia. J. Airaksinen et al. Duodecim 2016
2. Sydämen lisäyönnit – miten tutkin, miten hoidan? H. Swan, Duodecim 2013; 129(6):599-607
3. Miten tutkin ja hoidan kammiolisäyöntejä. M.J.P. Raatikainen, S. Yli-Mäyry, H. Huikuri. Duodecim 2002;118(2):145-154

Summary

Palpitation – reason to be worried?

Clinical symptoms related to palpitation should be investigated. A history combined with a clinical examination are the first steps. A twelve-lead ECG at rest and during phases of arrhythmia are both necessary. For long term ECG recordings there are several techniques available. Echocardiography is recommended when signs of heart disease are detected. A stress exercise test should be used when an arrhythmia is caused by physical activity or if ischemic heart disease is suspected. A healthy heart generally has a good prognosis, whereas arrhythmias related to heart disease often have a more serious outcome and require careful follow-up.

Förmaksflimmer – människans näst bästa rytm

SAGA ITÄINEN-STRÖMBERG OCH MIKA LEHTO

Incidensen och prevalensen av förmaksflimmer ökar i snabb takt. Det är främst äldre personer som drabbas av förmaksflimmer, och det uppskattas att antalet patienter kommer åtminstone att fördubblas fram till år 2060. Det är känt att förmaksflimmer ökar risken för hjärninfarkt. Antikoagulantibehandling bör påbörjas hos patienter med förhöjd risk för tromboemboliska komplikationer ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score ≥ 2). Tidigare forskning har visat att direktverkande anti-koagulantia (NOAC) är minst lika effektiva och säkra som warfarin för att förebygga tromboemboliska komplikationer och används i allt större omfattning även i Finland. Om warfarinbehandlingen misslyckas, rekommenderas byte av antikoagulans till NOAC. Som behandlingslinje för förmaksflimmer väljer man antingen rytmreglering eller frekvensreglering. Rytmreglering syftar huvudsakligen till att minska patientens symtom. För att förhindra flimmerattacker används antiarytmisk medicinering, men kateterburen ablation är den bästa behandlingsformen för symtomatiskt flimmer för en ung patient. Vid frekvensreglering är målet att kontrollera hjärtfrekvensen och således lindra symtomen.

Inledning

”Atrial fibrillation is the most common (sustained) arrhythmia” – Förmaksflimmer är den vanligaste (långvariga) hjärtarytmin. Den här meningen får 74 900 träffar på Google. Men vad menas med det här och vad är egentligen förmaksflimmer?

I normaltillstånd uppstår förmakens elektriska aktivitet och hjärtats rytm i sinusnoden i högra förmaken och då talar vi om sinusrytm. Allt som avviker från den normala sinusrytmen är rytmstörning och framför allt enstaka förmaks- och kammarextraslag är vanliga och förekommer även hos friska personer.

Vid förmaksflimmer råder en oregelbunden kaotisk elektrisk aktivitet i förmaken, och då är frekvensen i förmaken cirka 400–600/min. Mer detaljerade studier har dock visat att även vid förmaksflimmer finns en viss regelbundenhet i den elektriska aktiviteten

och att impulsflödet följer de anatomiska och elektriskt ledande strukturerna i förmaken (1). Diagnosen förmaksflimmer ställs med ett 12-avlednings-EKG eller annan 1-avledningsregistrering under minst 30 sekunder.

Förmaken hos unga, friska personer kan inte upprätthålla förmaksflimmeraktiviteten, men dilatation av förmaken och proliferation av bindväv i samband med åldrande och eventuell hjärtsjukdom möjliggör förmaksflimmer. I experimentella modeller har flimmer inducerats av förlängda ”overdrive” förmaksstimuli hos försöksdjur som inte haft förmaksflimmer tidigare (2). Efter att förmaksflimmer en gång har uppstått, ökar förmakens känslighet för uppkomsten och upprätthållandet av flimret (2, 3). I praktiken har barn och ungdomar inte förmaksflimmer, och det är också mycket sällsynt hos unga vuxna. Förmaksflimmer blir vanligare med stigande ålder. När åldern ökar med tio år, ökar incidensen och förekomsten av förmaksflimmer med ungefär 2–2,5 gånger i varje åldersgrupp. Därmed ökar prevalensen hos personer i åldern 60–70 år och särskilt vanligt är förmaksflimmer hos personer över 75 år. För närvarande är hälften av nya patienter med förmaksflimmer 75 år eller äldre och andelen växer fortsättningsvis.

I vår egen nationella FinACAF-studie (Finnish AntiCoagulation in Atrial Fibrillation), som omfattar alla finländska förmaksflimmerpatienter åren 2004–2018 – totalt 411 000

SKRIBENTERNA

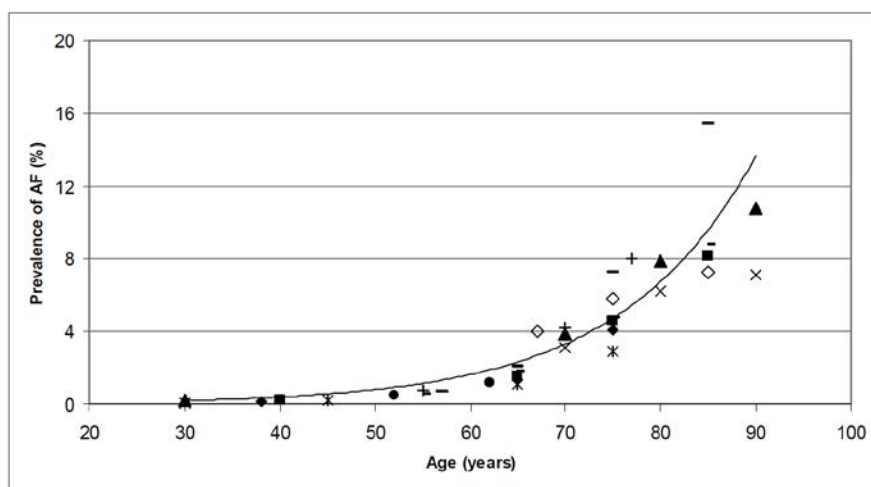
Saga Itäinen-Strömberg, med.lic., läkare under specialisering, Hjärt- och lungcentrum, HUS.

Mika Lehto, MD specialist i inre medicin och kardiologi, docent, överläkare, internmedicinska avdelningen, Lojo sjukhus, HUS.

patienter – har vi fått ny information om vår egen förmaksflimmerpopulation. I slutet av 2018 fanns 227 000 patienter med flimmer i Finland och under samma år fick 25 000 personer ny förmaksflimmerdiagnos. Baserat på de här siffrorna var prevalensen av förmaksflimmer 4,1 procent i Finland 2018, och den årliga incidensen var 465/100 000. Eftersom vi hade tillgång till alla patienter, inklusive primärvårdspatienter, ger de här nya

resultaten de högsta prevalens- och incidenssiffror som över huvud taget har publicerats. Figur 1 ger en uppskattning av prevalensen av förmaksflimmer baserat på tidigare studier. Tabell 1 beskriver egenskaperna och förekomsten av komorbiditeter hos flimmerpatienter i Finland (4).

Uppskattningsvis är 10–15 procent av patienter med förmaksflimmer symtomfria. De vanligaste symptomen är hjärtklappning, som



Figur 1. Prevalensen av förmaksflimmer i olika åldersgrupper. Figuren visar ett sammandrag av flera olika studier.

Tabell 1: Egenskaper och komorbiditeter hos nya förmaksflimmerpatienter i Finland 2012–2018, n = 168 353.

Ålder, år	n (%)
<65	37 291 (22,2)
65–74	47 979 (28,5)
≥ 75	83 083 (49,4)
Kön	n (%)
Kvinnor	82 749 (49,2)
Kvinnor ≥ 75 år	50 732
CHA ₂ DS ₂ -VASc	
Kvinnor	4,0 (räknat enligt de finländska rekommendationerna för God medicinsk praxis)
Män	2,9
Komorbiditeter	Prevalensen vid diagnos av förmaksflimmer
Hypertoni	82 %
Diabetes	24 %
Hjärninfarkt eller TIA	17 %
Hjärtsvikt	18 %
Vaskulär sjukdom	28 %, varav 25 % kranskärlssjukdom
Hyperkolesterolemi	54 %

TIA – transitorisk ischemisk attack (transient ischaemic attack)

Tabell 2. CHA₂DS₂-VAsC för bedömning av tromboembolirisk och påbörjande av antikoagulantibehandling.

Hjärtsvikt (Congestion)	1
Hypertoni	1
Ålder (Age ≥ 75 år)	2
Diabetes mellitus	1
Tidigare TIA eller Stroke	2
Vaskulär sjukdom*	1
Ålder (Age 65–74 år)	1
Kvinnligt kön (Sex category, female), om ≥ 75 år	1
0 poäng	Ingen antikoagulantibehandling behövs.
1 poäng	Antikoagulantibehandling bör övervägas.
≥ 2 poäng	Antikoagulantibehandling bör påbörjas, om inga kontraindikationer finns.

* Tidigare hjärtinfarkt, kalk i aortabågen eller svår perifer vaskulär sjukdom.
TIA – transitorisk ischemisk attack (transient ischaemic attack)

beror på snabb och oregelbunden puls. Den snabba hjärtfrekvensen kan orsaka ischemi och bröstsmärta hos patienter med kranskärlssjukdom och försvåra symtomen hos patienter med hjärtsvikt. Om den snabba hjärtfrekvensen orsakar lågt blodtryck som rubbar hemodynamiken, kan patienten även uppleva yrsel. I annat fall är nedsatt medvetande inte ett typiskt symptom på förmaksflimmer. I samband med konvertering av rytmen kan hjärtfrekvensen tillfälligt bli långsam, och särskilt om sinusnoden är defekt kan den låga pulsen även orsaka svimning.

Hjärtats pumpfunktion minskar med cirka 15–30 procent under förmaksflimmer (5). Vanligtvis har det inte kliniskt så stor betydelse, men hos yngre och mer aktiva människor kan det orsaka nedsatt prestationsförmåga. Även en minskning av pumpkraften kan emellertid försämra tillståndet avsevärt hos en hjärtviktpatient. Förmaksflimmer kan förekomma hos upp till 50 procent av hjärtviktpatienter. Däremot är den extra förmakskontraktionens betydelse för hjärtats slagvolym under sinusrytm mindre viktig hos dem med svårt försämrad hjärtfunktion.

En viktig faktor i samband med förmaksflimmer är så kallad takykardimedierad kardiomyopati (takykardimyopati). Det hänvisar till en situation, där AV-noden i snabb takt leder impulser till kamrarna och orsakar hög kammarfrekvens, vilket i sin tur leder till att vänster kammare tröttnar och hjärtsvikt utvecklas. Det finns ingen exakt gräns för hur hög hjärtfrekvensen ska vara eller hur länge

den höga pulsen ska bestå för att takykardimyopati ska uppstå, men en frekvens på 110–120/min eller mer i minst en vecka anses möjliggöra utveckling av takykardimyopati (6). När hjärtfrekvensen däremot är mycket hög, 150/min eller mer, kan vänstra förmaket tröttna redan på tre dagar (7). Hög ålder hos patienten ökar risken för takykardimyopati.

Tromboemboliska komplikationer och antikoagulantibehandling

Den allvarligaste komplikationen av förmaksflimmer är tromboemboli, som oftast går till hjärnan och orsakar hjärninfarkt. Så kallad systemisk emboli är relativt sällsynt och står endast för cirka 5–10 procent av det totala antalet hjärninfarkter (8, 9). Patientens individuella risk för hjärninfarkt är starkt relaterad till ålder och komorbiditeter. Vid bedömningen av tromboembolirisk rekommenderas den så kallade CHA₂DS₂-VAsC-kalkylatorn (5). Vid riskbedömningen ska man ta i beaktande att ökad risk för hjärninfarkt som orsakas av kvinnligt kön gäller endast hos äldre patienter över 75 år. Även enligt finländsk praxis ger således kvinnligt kön poäng bara om åldern är 75 år eller äldre. En ung patient, under 65 år, med förmaksflimmer och utan riskfaktorer enligt CHA₂DS₂-VAsC-kalkylatorn (CHA₂DS₂-VAsC = 0), har samma risk för hjärninfarkt som en person utan förmaksflimmer. Tabell 2 beskriver CHA₂DS₂-VAsC-riskpoängen och motsvarande tillvägagångssätt för antikoagulantibehandling.

Hörnstenen i behandlingen av förmaksflimmer med tanke på prognosen är antikoagulantabehandling, som minskar risken för tromboemboliska komplikationer. Direktverkande orala antikoagulantia (NOAC; non-vitamin K antagonists) har använts i tio år. I randomiserade studier har de visat sig vara minst lika effektiva och aningen säkrare än warfarin (10). Risken för intrakraniella blödningar var lägre med direkta antikoagulantia (10). Samma resultat har uppnåtts även i studier från det verkliga livet (Ntaios 2017). Givetvis är warfarin ett fungerande antikoagulant vid förmaksflimmer, men dess användning är säkrast och mest effektivt endast när behandlingsnivån, så kallat TTR (time on therapeutic range; mått som avspeglar graden av terapeutisk kontroll), är 80 procent eller högre (11). Endast cirka 20 procent av patienterna uppnår denna nivå, och därför har nya rekommendationer lyft upp NOAC som primärt val när man påbörjar antikoagulantabehandling (5, 12). Däremot har acetylsalicylsyra (ASA) betydligt svagare effekt än antikoagulantia och ska således inte användas i stället för antikoagulantia för att förebygga tromboemboliska komplikationer vid förmaksflimmer (12, 13, 14)

Frekvens- och rytmreglering av förmaksflimmer

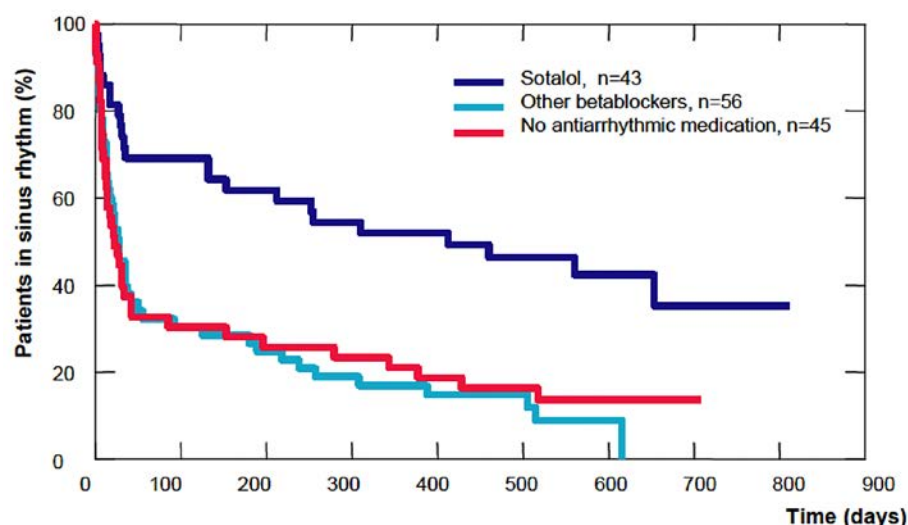
Som långsiktig behandling av förmaksflimmer väljs antingen rytmreglering eller frekvensreglering. En stor del av patienterna behöver frekvensreglering, vilket innebär att man försöker kontrollera kammarfrekvensen, och en individuellt justerad behandling med betablockerare är förstahandsvalet i frekvensregleringen. Om betablockerare inte kan användas, kan verapamil eller diltiazem påbörjas in som alternativ (5). De är dock kontraindicerade vid hjärtsvikt. Digoxin ska inte förbises och bör inkluderas i behandlingen, särskilt hos patienter med hjärtsvikt. Enligt nya forskningsdata gällande digoxin verkar toleransen vara åtminstone i samma klass som för betablockerare, när preparatet doseras rätt (15). Dåligt skött frekvensreglering är den största enskilda orsaken till patientens symtom. När både patienternas ålder stiger och antalet patienter ökar, kommer betydelsen av god frekvensreglering att öka.

Det primära syftet med att återställa och bibehålla den normala sinusrytmen är att lindra patientens symtom och öka livskvaliteten (5, 12). Även om sinusrytmen verkar vara förknippad med lägre dödlighet, saknas or-

dentliga prognostiska bevis för detta (16). Om en patient med symtomatiskt förmaksflimmer söker vård i ett tidigt skede – och konverteringen till sinusrytm lyckas inom 48 timmar från symtomdebut – bör man nästan alltid eftersträva att återställa sinusrytmen. Sällan utförda konverteringar är trots allt en ganska lätt behandlingsmetod. Vid akut förmaksflimmer bör man också komma ihåg möjligheten att utföra farmakologisk konvertering. För närvarandet är läkemedelsalternativen för akut farmakologisk konvertering flekainid po/iv eller vernakalant, ibutilid och amiodaron endast för intravenös användning. En förutsättning för farmakologisk konvertering – bortsett från amiodaron – är att patienten inte har något strukturellt hjärtfel eller signifikant nedsatt funktion av vänster kammare. Farmakologisk konvertering kräver inte anestesi eller fasta, vilket kan försnabba behandlingen på en jourpoliklinik.

Om patienten söker vård efter 48 timmar från symtomdebut – då det inte längre finns möjlighet att utföra akut konvertering – är det viktigt att uppnå lämplig frekvenskontroll och omvärdera symtomen i ett senare skede. Inför elektiv elkonvertering måste alla patienter påbörja antikoagulantabehandling och den ska vara på den så kallade terapeutiska nivån i minst tre veckor före konverteringen. Med warfarin betyder det ett INR-värde på 2,0 eller högre. Framför allt i samband med elektiva konverteringar har direktverkande antikoagulantia åsidosatt warfarin på grund av att de möjliggör snabbare och mer tillförlitlig konvertering, och patientens följsamhet är bättre än med warfarin (17). Oftast är en elektiv konvertering indicerad i samband med patientens första flimmerattack, men det väsentliga är att bedöma förändringen i patientens symtom när sinusrytmen har återställts. Om skillnaden i symtomen mellan sinusrytm och förmaksflimmer är signifikant hos en ung patient (< 65 år), kan man vid behov aktivt försöka uppnå rytmreglering. När patienten är äldre och inte märker någon skillnad i symtomen mellan konverteringen och nästa flimmerattack, är det bästa alternativet att nöja sig med frekvensreglering. Konvertering är inte heller riskfritt, eftersom den ackumulerar risken för hjärninfarkt i lika hög grad som under kontinuerligt förmaksflimmer i 4–6 månader (18).

Förmaksflimmer har en benägenhet att komma tillbaka. Risken för återfall i långvarigt förmaksflimmer efter elektiv elkonvertering är rätt hög, särskilt utan antiarytmisk medi-



Figur 2. Sannolikheten för att förmaksflimmer upprätthålls efter elektiv elkonvertering. Mika Lehto, doktorsavhandling 2009, opublicerad observation.

cinering (19, 20) (figur 2). Utan antiarytmisk medicinerig recidiverar förmaksflimmer hos cirka 80 procent av patienterna inom ett år (19). När flekainid, dronedaron eller sotalol används som antiarytmika är risken för återfall cirka 50 procent och med amidaron cirka 30 procent inom ett år efter konverteringen (12). Eftersom förmaksflimmer är en progressiv sjukdom är det viktigt att i ett tidigt skede påbörja antiarytmisk behandling för att förhindra utveckling av ihållande flimmer.

Den mest effektiva behandlingen för symptomatiskt förmaksflimmer är kateterburen ablation, som i praktiken innebär isolering av lungvenerna (12, 21). Ingreppet innebär att det bildas ärrlinjer som isolerar de härdar i förmaken runt lungvenerna som förorsakar rytmstörningarna. Detta sker antingen med kyla (kryoablation) eller radiovågor (radiofrequency, RF). I praktiken förekommer det ingen skillnad i behandlingsresultaten mellan de två teknikerna, men kryoablation är något enklare och snabbare och har aningen mindre komplikationer (12). Kateterburen ablation förbättrar även prognosen för patienter med hjärtsvikt, men hos andra patienter har detta inte påvisats (12, 21, 22). Trots att det klart och tydligt har bevisats att symptomatiskt förmaksflimmer minskar efter ablation, är dessvärre ablationens långtidsverkan för prevention av förmaksflimmer anspråkslös men bäst hos unga, slanka och friska patienter (21, 23, 24). Ablation är den primära behandlingsformen hos yngre patienter (< 65 år) med snabb hjärtfrekvens och takykardimyopati, oberoende av symtomen (12).

Resultaten av flimmerablation försämrats hos patienter med betydande övervikt, dåligt kontrollerad hypertoni och sömnapné. Därmed rekommenderas aggressiv behandling av riskfaktorerna både före och efter ablationen. Kateterburen ablation är ett invasivt ingrepp med risk för komplikationer. I registerbaseade studier är risken för komplikationer i samband med flimmerablation 4–14 procent, varav 2–3 procent är potentiellt livshotande (12). Risken för hjärninfarkt i samband med ingreppet är ungefär 0,1–0,6 procent och för TIA 0,2–0,4 procent. Hos patienter där flimmerablation inte anses lämplig eller möjlig och där det visat sig vara svårt att utföra frekvensreglering kan ablation av AV-noden och pacemakerbehandling vara ett bra alternativ.

Behandling av förmaksflimmer är dyrt; en förmaksflimmerpatient är i genomsnitt cirka 30 procent dyrare för samhället än sina jämlingar utan förmaksflimmer, och kostnaden för hjärninfarkt är ungefär 100 000 euro (25, 26). Totalt är kostnaderna för patienter med förmaksflimmer i Finland cirka två miljarder euro per år (26). Det finns således ett behov av kostnadseffektiva behandlingar för att kontrollera vårdkostnaderna för en konstant växande förmaksflimmerpopulation. Befolkningen kommer oundvikligen att åldras, och det uppskattas att antalet patienter med förmaksflimmer kommer att öka ungefär 1,75-faldigt fram till 2060 (27). Anmärkningsvärt är att ökningen kommer att ske uteslutande i patientgruppen över 75 år.

Saga Itäinen-Störberg

saga.itainen-stromberg@hus.fi

Bindningar: Stipendium (Otto A. Malm foundation, Einar & Karin Stroems Foundation)

Mika Lehto

mika.lehto@hus.fi

Bindningar: Konsultations- och föreläsningarsvode, rese- och möteskostnader (Bayer, BMS-Pfizer-allianssi, Boehringer-Ingelheim, MSD), stipendium (Sydäntutkimussäätiö, Aarne Koskelon Säätiö, Yrjö Jahnssonin säätiö, HUS tutkimusrahoitus), aktier (Orion).

Referenser

1. Mäntynen V, Lehto M, Parikka H, Montonen J. Noninvasive mapping reveals recurrent and suddenly changing patterns in atrial fibrillation-a magnetocardiographic study. *Physiol Meas*. 2018;39(2):025006. doi: 10.1088/1361-6579/aaa3bb.
2. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
3. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):230-46.
4. E Kouki E, Halminen O, Haukka J, Linna M, Mustonen P, Putaala J, Itäinen-Strömberg S, Kinnunen J, Aro A, Niiranen J, Penttilä T, Tiili P, Hartikainen J, Airaksinen JEK, Lehto M. Scraping up CHA₂DS₂-VASc - defining components of the acronym in a nationwide registry study. *EP Europace*, Volume 23, Issue Supplement, 2021, euab116.148, <https://doi.org/10.1093/europace/eaab116.148>.
5. Eteisvärinä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 04.06.2021). www.kaypahoito.fi.
6. Kim DY, Kim SH, Ryu KH. Tachycardia induced Cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2019;49(9):808-817. doi: 10.4070/kcj.2019.0199.
7. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2328-2344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.045.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, osv.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, osv.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, osv. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
11. Lehto M, Niiranen J, Korhonen P, Mehtälä J, Khanfir H, Hoti F, Lassila R, Raatikainen P. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(6):657-665.
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, osv.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):541-543.
13. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186. doi: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.
14. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, osv.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-17.
15. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, osv.; Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-2508.
16. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, osv.; AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13.
17. Itäinen-Strömberg S, Hekkala AM, Aro AL, Vasankari T, Airaksinen JEK, Lehto M. Real-life experience with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020 Sep;25(5):e12766. doi: 10.1111/anec.12766.
18. Airaksinen J. Cardioversion Of Atrial Fibrillation And Oral Anticoagulation. *J Atr Fibrillation*. 2015;8:1260. doi: 10.4022/jafib.1260.
19. Lehto M, Kala R. Persistent atrial fibrillation: a population based study of patients with their first cardioversion. *Int J Cardiol*. 2003;92(2-3):145-50.
20. Lehto M, doktorsavhandling 2009, opublicerad observation (<https://helda.helsinki.fi/handle/10138/22731>).
21. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, Al-Khatib SM, Stavrakis S. Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 Sep;12(9):e007414. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007414.
22. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, osv.; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427.
23. Conti S, Jiang CY, Betts TR, osv. Effect of Postablation Monitoring Strategy on Long-Term Outcome for Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation: A Substudy of the STAR AF II Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(11):e008682. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008682. Epub 2020 Oct 9.
24. Hartl S, Dorwarth U, Pongratz J, Aurich F, Brück B, Tesche C, Ebersberger U, Wankerl M, Hoffmann E, Straube F. Impact of age on the outcome of cryoballoon ablation as the primary approach in the interventional treatment of atrial fibrillation: Insights from a large all-comer study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(4):949-957. doi: 10.1111/jce.14972.
25. Linna M, Keto J, Pihola J osv. Eteisvärinäpotilaan sosiaali- ja terveydenhuoltopalvelujen käyttö komplikaation jälkeen. *Suom Lääkäril* 2017;72:1856-61.
26. Rissanen A, Herse F, Rossi J, Säävuori N, Roine RO, Pakarinen S. Eteisvärinää sairastavien potilaiden antikoagulaatiohoito ja palveluiden käyttö Suomessa. *Suom Lääkäril* 2021;76:1324-1328.
27. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, osv.; National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019;21(10):1468-1475.

Summary

Atrial fibrillation – the second-best rhythm in humans

The incidence and prevalence of atrial fibrillation (AF) is increasing rapidly. AF is more common in elderly people, and the number will increase at least two-fold until year 2060. AF is associated with an increased risk of thromboembolic events. NOACs have been shown to be safe and effective alternatives to warfarin. Main recommendations in management of AF consist of adequate anticoagulation in all patients with elevated risk for thromboembolic complications (CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2) and symptom management (rate and rhythm control). A rhythm control strategy uses either antiarrhythmic drug therapy or catheter ablation.

Självmonitorering av pulsen

RAINE VIRTANEN OCH JUHANI AIRAKSINEN

Det viktigaste målet med självmonitorering av pulsen är att upptäcka asymtomatiskt förmaksflimmer eller förmaksflimmer utan tydliga symtom i ett tidigt skede eftersom obehandlat förmaksflimmer kan resultera i ökad stroke risk. Hos yngre kan självmonitorering detektera symptomatiska supraventrikulära takykardier, som kan behöva åtgärdas med ablationsbehandling. I denna översikt beskrivs smartklockor, smarttelefoner, blodtrycksmätare och andra enheter som kan användas för självövervakning av arytmier, vad som bör beaktas när en enhet väljs, hur arytmyfynd bedöms och hur dessa enheter kan utnyttjas efter en arytymidiagnos. Fokus ligger främst på apparater som är lämpade för screening av förmaksflimmer i hemförhållanden. Användningen av enheter vid behandling av förmaksflimmer diskuteras också delvis.

Inledning

Förmaksflimmer har en prevalens av 3 procent i den vuxna befolkningen och ökar kraftigt med stigande ålder. Ungefär en tredjedel av individer med förmaksflimmer anses vara asymtomatiska (1). Patienter med förmaksflimmer har ökad risk för ischemisk stroke, hjärtsvikt, död och kognitiv nedsättning (2). Identifikation av patienter som löper risk för stroke och därmed också prevention av stroke har blivit en hörnsten i behandling av förmaksflimmer. Risken för ischemisk stroke kan värderas med hjälp av en riskskattningsskala, CHA₂DS₂-VASc¹. Vid kliniskt² förmaksflimmer utgör 2 poäng eller fler på skalan indikation för antikoagulantia och vid 1 poäng bör behandling övervägas efter individuell riskvärdering. Icke vitamin K-beroende orala antikoagulantia (NOAK) har medfört markanta förbättringar av strokeprofylaxen vid förmaksflimmer (3).

Det finns flera skäl till att asymtomatiskt förmaksflimmer kan lämpa sig för screening (4). Nyligen har hantering av påverkbara risk-

faktorer (till exempel alkoholbruk, övervikt och högt blodtryck) för förmaksflimmer lagts till de gamla behandlingsmetoderna antikoagulantia, frekvensreglering och rytmreglering, vilket betyder att tidig diagnostisering är viktigt för att undvika uppkomst av allvarligare symtom och konsekvenser (5). Olika teoretiska fördelar med screening för förmaksflimmer beskrivs i tabell 1. I den senaste uppdateringen av de europeiska riktlinjerna (European Society of Cardiology) för behandling av förmaksflimmer rekommenderas att opportunistiskt, det vill säga genom screening i samband med alla besök inom hälso- och sjukvården, screena för förmaksflimmer hos individer över 65 år med hjälp av pulspalpation eller EKG-rytmband (6). Bakom rekommendationen ligger huvudsakligen SAFE-studien, där både systematisk screening, det vill säga screening av ett helt befolkningssegment (vanligtvis ett visst ålderssegment), och opportunistisk screening visade ungefär lika stor förekomst av tidigare okänt förmaksflimmer (1,6 procent i båda screeninggrupperna och 1,0 procent bland kontrollpersonerna). Det finns dock fortfarande inga data om effekten av screening för förmaksflimmer på så kallade hårda slutpunkter, såsom stroke och blödning. Återstående osäkerhet angående tillämpningen av

SKRIBENTERNA

Raine Virtanen, MD, är specialist i kardiologi och inre medicin. Han arbetar som avdelningsöverläkare vid polikliniken för invärtesmedicin, Vårdssektorn, Åbo stad.

Juhani Airaksinen, MD, är professor emeritus i kardiologi. Han är pensionerad överläkare och tidigare direktör för det kardiologiska verksamhetsområdet, Hjärtcentret vid Åbo universitetscentralsjukhus.

¹CHA₂DS₂-VASc består av följande riskfaktorer:

C = hjärtsvikt (1 p), H = hypertoni (1 p), A = ålder (65–75 år 1 p, >75 år 2 p), D = diabetes (1 p), S = stroke eller TIA (2 p).

²Kliniskt förmaksflimmer=symtomatiskt eller asymtomatiskt förmaksflimmer, som har dokumenterats med ett 12-avlednings-EKG eller med en minst 30 sekunder lång registrering med minst en EKG-kanal.

förmaksflimmerundersökning med WHO:s riktlinjer för medicinsk screening kommer att belysas i flera pågående stora screeningstudier av förmaksflimmer (1).

Det finns många metoder för att detektera förmaksflimmer. I sjukvården har mestadels traditionellt sporadiskt 12-avlednings-vilo-EKG, långtidsregistrering av hjärtrytmen med bandspelar-EKG (Holter-EKG) eller händelse-EKG använts. Nackdelen med sporadiska 12-avdelnings-EKG:n är att man huvudsakligen upptäcker individer med permanent arytm, och inte dem som har paroxysmalt förmaksflimmer. Man kan dock med hjälp av bärbara inspelningsenheter för kontinuerlig EKG-registrering upptäcka flera individer med anfallsvis uppträdande rytmstörningar. I praktiken är inspelningen begränsad till några dagar. I denna översikt beskrivs nya metoder som är lämpade för att spåra rytmrubbningar på lång sikt och avsedda framför allt för personligt bruk.

Tabell 1. Teoretiska fördelar som screening för förmaksflimmer kan medföra.

Hjärninfarkt och andra tromboemboliska händelser kan förebyggas med antikoagulans-behandling.
Elektrisk och strukturell remodellering kan förebyggas eller korrigeras.
Förmaksflimmers naturliga förlopp kan påverkas.
Utveckling av takykardimyopati kan förhindras.
Hemodynamisk påverkan kan hämmas.
Sjuklighet och sjukhusvistelse på grund av förmaksflimmer kan reduceras och förkortas.
Dödlighet relaterad till förmaksflimmer kan minskas.

Utrustning för att upptäcka arytmier hemma

Palpation av pulsen är enkel och kostnadsfri att utföra och ingen särskild utrustning behövs. Pulspalpation har hög sensitivitet för att upptäcka arytm, men låg specificitet när det gäller att identifiera förmaksflimmer. Specificiteten är bäst när man försöker karakterisera en oregelbunden puls, vars frekvens och styrka varierar (7). Om en oregelbunden puls noteras, måste man alltid bekräfta diagnosen förmaksflimmer med EKG. Även om det är lätt för de flesta äldre personer att lära sig ta pulsen, är det en stor utmaning att behålla motivationen och göra pulspalpation till en

vana (8). I en svensk studie, som hos 1 010 individer jämförde pulspalpation under två veckor med EKG taget med en handhållen enkanals-EKG-apparat tre gånger dagligen, konstaterades det att pulspalpationens sensitivitet bland allmänheten var mycket lägre än vid EKG. Oregelbunden puls upptäcktes bara vid 77 mätningar av 311 EKG-verifierade förmaksflimmerfynd (25 procents sensitivitet per mättillfälle) (9). På det stora hela kan pulspalpation vara en användbar metod i första hand bland vårdpersonalen, men för självmonitorering av pulsen är denna metod inte lämplig för alla och den kräver dessutom övning.

Många automatiska blodtrycksmätare som bygger på oscillometrisk teknik har en indikator för oregelbunden hjärtrytm, så kallad arytmidetektor. Några apparater är utrustade med en speciell teknik, som med stor noggrannhet kan upptäcka förmaksflimmer (till exempel Microlife BP A6 PC, Microlife BP A200 AFIB och Omron M7 Intelli IT AFIB). Det finns också en blodtrycksmätare (Withings BPM Core) som kopplas till en smarttelefon och som inte enbart mäter blodtrycket utan också är utrustad med EKG och med ett digitalt stetoskop, som enligt tillverkaren kan hjälpa till att upptäcka vissa hjärtsjukdomar och förmaksflimmer. En stor fördel med automatiska blodtrycksmätare är att de är lättillgängliga och att de flesta människor har varit med om blodtrycksmätning. Samtidigt blir användarna medvetna om sin blodtrycksnivå, varigenom två viktiga kardiovaskulära riskfaktorer blir bedömda.

En smarttelefon kan användas på flera sätt för att övervaka hjärtrytmen. Utan ytterligare utrustning kan hjärtrytmen analyseras med hjälp av smarttelefonens kamera, vilket kallas fotoplethysmografi (PPG). När ett finger hålls mot mobilkameran registrerar en algoritm blodflödet och analyserar rytmen. Enligt en metaanalys av tio studier med fyra appar och 3 852 individer var sensitiviteten 94,2 procent och specificiteten 95,8 procent. Det fanns inga större skillnader mellan originalstudierna (10). Vidare var det negativa prediktiva värdet utmärkt, 99,8 procent, men det positiva prediktiva värdet bara 19,3 procent. Forskarna drog den slutsatsen att ett positivt fynd troligen är falskt positivt hos friska personer utan hjärtrytmrubbningar. PPG med en smarttelefon kan användas i synnerhet när man vill undvika onödiga undersökningar hos asymtomatiska individer med låg stroke-risk. Med hjälp av PPG är det möjligt att misstänka

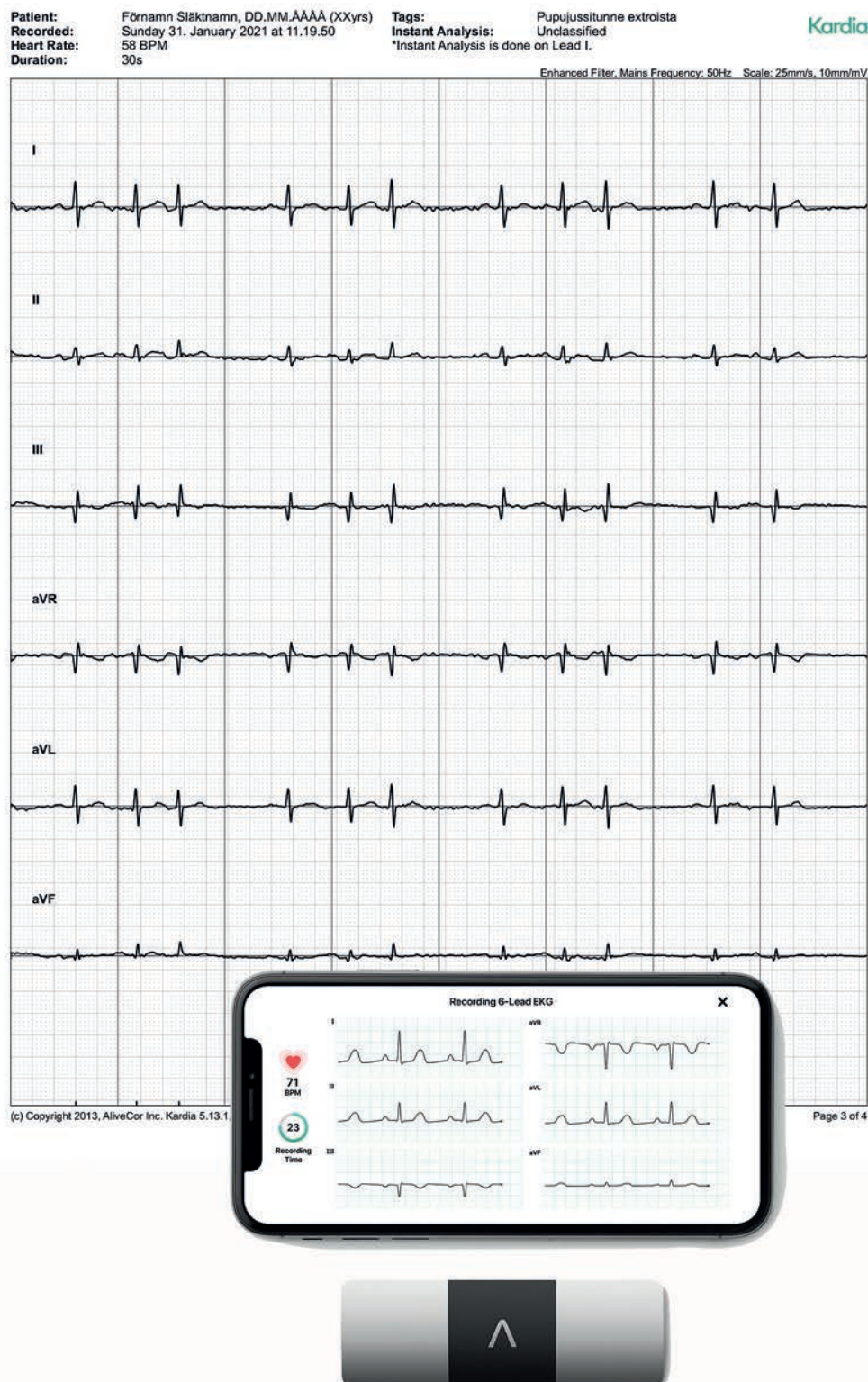
förmaksfladder med regelbunden kammarfrekvens eller paroxysmal supraventrikulär takykardi om pulsen är exceptionellt snabb. Ventrikulära extrasystolier kan vara en utmaning för PPG-baserade system, eftersom otillräcklig vävnadsp perfusion är möjlig vid extraslag. Å andra sidan kan man med PPG undvika den instabilitet och de rörelseartefakter som är förknippade med EKG-sensorer (11). Det finns en mängd appar för att ta pulsen med PPG: i en färsk systematisk översikt noterades 1 473 potentiellt relevanta appar (12). Det är viktigt att PPG-appen möjliggör monitorering av PPG-vågformen, bland annat att den följer de evidensbaserade riktlinjerna för självhantering av förmaksflimmer. Bland de tolv appar som utvärderades framstod Afib Companion och Qardio heart health som de bästa och mest användbara, men ingen av dem var vetenskapligt undersökt. FibriCheck och Cardiiio Rhythm är exempel på icke allmänt använda men mycket studerade PPG-appar (10).

Ett annat sätt att övervaka hjärtslag med smarttelefon utan andra enheter kallas mekanokardiografi eller gyrokardiografi. Metoden baserar sig på inbyggda och känsliga rörelsesensorer, som detekterar hjärtats funktion utifrån bröstorgans mikrorörelser medan en person ligger alldeles stilla på rygg och har smarttelefonen placerad mitt på bröstet. I en originalstudie var metodens sensitivitet 95,3 procent och specificitet 96,0 procent (13). I studien var både de positiva och negativa prediktiva värdena relativt bra, 96,0 procent respektive 95,4 procent, men det är svårt att utifrån en enkel fall-kontrollstudie dra slutsatser om mer avancerade vardagssituationer. Jämförelser med andra mobiltelefonbaserade diagnostiska metoder saknas också. Vid nyupptäckt förmaksflimmer kräver både PPG och mekanokardiografi bekräftelse på arytmin med EKG. Mekanokardiografiappen (CardioSignal, Precordior Ltd., Finland) kräver betald prenumeration, medan en stor del av PPG-apparna är gratis.

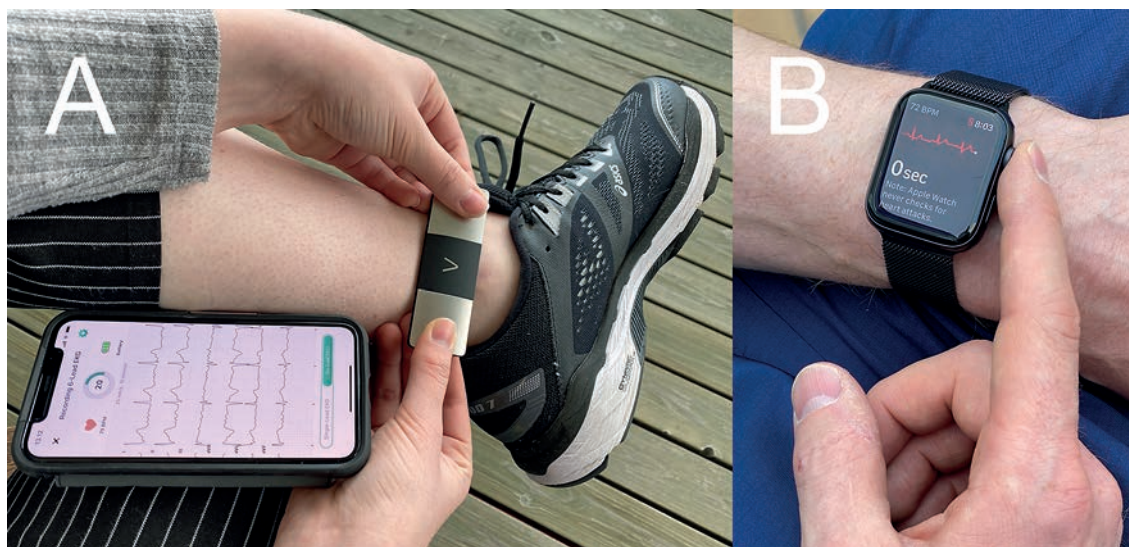
En smartmobil kan med hjälp av bluetooth kopplas till en personlig EKG-enhet, som registrerar EKG med en handhållen EKG-utrustning (avledning I), eller till en monitor som trycks mot bröstkorgen. Den mest undersökta och validerade av sådana EKG-enheter är KardiaMobile (AliveCor, Inc., CA, USA). Den används för att spela in enkanals-EKG så att tummarna läggs på elektroderna. Metoden har konstaterats vara praktisk och genomförbar sett ur både vårdpersonalens och patientens synvinkel (14). I enskilda studier

har sensitiviteten varierat mellan 54,5 procent och 100 procent och specificiteten har i de flesta studier varit mellan 92,0 procent och 98,8 procent. Efter avslutad EKG-inspelning får användaren omedelbart en tolkning av rytmen. Tolkningen, inklusive detektering av förmaksflimmer, bradykardi, takykardi eller oklassificerad arytmi, görs av AliveCors algoritmer Instant Analysis. Automatisk algoritmtolkning är relativt pålitlig; i iREAD-studien konstaterades 96,6 procents sensitivitet och 94,1 procents specificitet i förhållande till 12-avlednings-EKG, som hade analyserats av en kardiolog (15). Falskt positiva fynd är relaterade till låg P-vågsamplitud, ektopiska slag eller vänster grenblock. För att bättre identifiera förmaksfladder eller sinusrytm med låg P-våg har varianter med avledning II och V1 beskrivits (16). Nyligen har AliveCor lanserat en modell (KardiaMobile 6L) som kan spela in alla sex extremitetsavledningarna, vilket sannolikt förbättrar möjligheterna att skilja mellan förmaksflimmer, förmaksfladder och andra arytmier (figur 1 och 2A) (11, 17). Preliminära data tyder på att apparaten har kapacitet för både ST-övervakning av ischemi och QT-intervallövervakning (11). Äldre personer har ofta darrningar i händerna och svårigheter att hålla i enheten, vilket leder till svårläsliga spårningar. Även hos unga kan spårningarna påverkas av större elektriska artefakter eller rörelseartefakter om personen är i rörelse och inte liggande, avslappnad eller stilla (11). Inhemsk alternativ för att registrera enkanals-EKG är tillgängliga dels med bröstband användbart också för kontinuerlig monitorering (Beat2Phone, VitalSignum Oy, Finland), dels med till exempel en halsbandsenhet (AiVoni, Heart2Save Oy, Finland) (18).

Många smartklockor (t.ex. AppleWatch, Samsung, Huawei, Withings) möjliggör enkanals-EKG-registrering (vanligtvis avledning I), som tas mellan inbyggda elektroder i smartklockans krona och på baksidan av smartklockan (figur 2B). Fördelarna med smartklockor är bred tillgänglighet, stor användbarhet och god möjlighet att övervaka pulsen mer eller mindre kontinuerligt med hjälp av en optisk PPG-sensor. Om oregelbunden puls upptäcks uppmanar smartklockan användaren att spela in ett EKG. Det är viktigt att hjärtats elektriska aktivitet inte enbart används för att mäta pulsen utan att EKG-avvikelser också kan sparas och skickas i PDF-format med e-post till en läkarmottagning, där fynden kan analyseras. Majoriteten av användarna av smartklocka är personer



Figur 1. Exempel på EKG-remsa inspelad med KardiaMobile 6L-smarttelefon tillbehör. Trots sex avledningar kan det vara svårt att skilja P-vågor från artefakter i samband med arytm. Det ses successiva supraventrikulära extrasystoler, som AliveCors algoritmer Instant Analysis anger som obestämbar rytm, framför allt inte förmaksflimmer. Dessutom har supraventrikulära, ventrikulära extrasystoler och sinusrytm med breddökat QRS-komplex nyligen lagts till i algoritmen. EKG-kurvan är förtjockad jämfört med originalet på grund av grafiska skäl. Publicerad med tillstånd från AliveCor Inc.



Figur 2. EKG-inspelning med A) en KardiaMobile 6L-enhet som trådlöst överför information till smarttelefon eller surfplatta och B) en Apple Watch-smartklocka.

som inte hör till riskgrupperna för förmaksflimmer. I Apple Heart Study (n = 419 297) och i HUAWEI Heart Study (n = 187 912) fick bara 0,52 procent respektive 0,23 procent av deltagarna meddelande om oregelbunden puls (19). Vardera studien visade att PPG-teknik för kontinuerlig hemmakontroll är en genomförbar och praktisk metod för förmaksflimmerscreening i stor skala. Hos patienter med redan diagnostiserat förmaksflimmer har smartklockans PPG-funktion i princip kapacitet att bedöma den totala bördan (samanlagda durationen) av förmaksflimmer.

Det finns också handhållna EKG-apparater som vanligen kan registrera 30 sekunders 1-avlednings-EKG utan koppling till smarttelefon eller smartband (till exempel Zenicor, Omron HeartScan HCG-801, Beurer ME 90 och MyDiagnostick). Dessa patientaktiverade händelse-EKG-enheter har visat sig kunna upptäcka fler arytmier än 24 timmars Holter-EKG vid en direkt jämförelse (20).

Möjliga andra lösningar för utvärdering av rytmrubbningar innehåller biotextilier, patchmonitorer och ansiktsvideoinspelning (videopletysmografi) med smarttelefon. Patchmonitorer är små limplåster där all elektronik är fristående. Deras främsta fördel är att de inte är skrymmande utan lätta att bära med sig en vecka eller längre, också under ansträngning. Biotextilier kan användas ännu längre, upp till en månad (11). För närvarande har vi i Finland ingen större erfarenhet av dessa metoder. Dessutom finns det ett stort antal andra enheter för att mäta enbart pulsfrekvensen och därigenom väcka misstanke om

arytmier (till exempel sportklockor, bröstband och Oura-ringen).

Hur väljer man en enhet?

Några urvalskriterier för enheter som är lämpade för självövervakning av pulsen visas i tabell 2. Sensitivitet och specificitet för några enheter ges i tabell 3. Valideringsstudier har utförts mestadels under kontrollerade förhållanden. Den verkliga diagnostiska prestandan under ambulatorisk användning är därför delvis okänd för många enheter. Det finns ett begränsat antal head-to-head-jämförelser mellan medicintekniska produkter. Enheterna är generellt utformade för hög känslighet, vilket kan leda till överdetektering av godartade icke-kliniskt relevanta dysrytmier och artefakter. En automatisk EKG-klassificering av andra arytmier än förmaksflimmer är för närvarande vanligen inte tillgänglig (11). Korta EKG-registreringar som görs regelbundet både morgon och kväll samt vid symtom är ett bekvämt alternativ för patienterna och har högre känslighet när det gäller att upptäcka arytmier än en enstaka registrering (4, 7, 21). Med mer än tre års implanterbar hjärtmonitorregistrering hos 590 patienter utan diagnos men som löper risk för förmaksflimmer beräknade forskarna att 30 sekunders EKG två gånger dagligen under 14 dagar ger en sensitivitet på 8,3 procent medan en enda 24 timmars, 72 timmars, eller 30 dagars kontinuerlig övervakning ökar sensitiviteten till 11 procent, 15 procent och 34 procent (22). En viktig observation var att sensitiviteten ökade när samma övervakningstid var fördelad över

flera perioder. Till exempel var tre 24-timmarsövervakningar överlägsna en enskilda 72-timmarsövervakning, och känsligheten ökade ytterligare av upprepade screeningar med ökad spridning över tid.

Tabell 2. Faktorer som påverkar valet av metod för monitorering av hjärtslag.

1. Kostnader relaterade till enhet, applikation, automatisk analyservice och dataöverföring
2. Inspelad signal • Diagnosen förmaksflimmer kan ställas endast vid EKG-registrering. • EKG-baserade metoder innebär sannolikt högre positivt prediktivt värde än de andra metoderna (17).
3. Längd på inspelad EKG-remsa och antalet EKG-avledningar • För att screena förmaksflimmer är korta upprepade inspelningar ofta ett praktiskt tillvägagångssätt. Längre inspelningar kan ge ytterligare information om pulsvariabiliteten under fysisk ansträngning och om rytmrubbningens start, längd och börda. • Flera EKG-avledningar kan vara till hjälp för differentialdiagnostik vid takykardier och detektion av förmaksaktivitet.
4. Vad är ett praktiskt sätt att ha utrustningen med sig? • Smartklocka kan vara en mer ömtålig utrustning än bröstband under fritidsaktiviteter. • Hur jämförs kvaliteten på EKG som registreras av bröstband med EKG som registreras av smartklocka under ansträngning?
5. Behöver blodtrycket också mätas? • Hur lätt är enheten att använda för dem som inte känner till tekniken? • I vilken utsträckning stör darrningar i händerna signalen?

Hur utvärderas fynden?

För att ställa diagnosen förmaksflimmer krävs alltid EKG, som måste bekräfta en arytmi under minst trettio sekunder. När en person med rytmrubbningar registrerar misstänkt förmaksflimmer med en apparat i personligt bruk och fyndet senare bekräftas med vilo-EKG är det fråga om kliniskt förmaksflimmer. Risken för stroke värderas vanligen med CHA₂DS₂-VASc-skalan och vid två poäng eller fler är antikoagulationsbehandling indicerad. Paroxysmalt förmaksflimmer består av en heterogen grupp där frekvens, längd och den totala bördan (den totala tiden med förmaksflimmer under en specificerad övervakningsperiod) av förmaksflimmer kan variera mycket mellan individer. Fastän man inte med säkerhet vet om det finns ett tröskelvärde där strokerisken ökar, är det klarlagt att risken för ischemisk stroke ökar vid längre duration av förmaksflimmer och större arytmi-börda. Till exempel vid kliniskt paroxysmalt (självterminerande arytmi med en duration lägre än 7 dygn) förmaksflimmer är risken för stroke lite mindre än vid persistent (icke-självterminerande arytmi med en duration mindre än 7 dygn) eller permanent (sinusrytmen kan inte återställas) förmaksflimmer (23). Om CHA₂DS₂-VASc-skattningen ger 1 poäng bör antikoagulationsbehandling övervägas, särskilt om arytmi-bördan är stor eller om eventuella riskfaktorer utöver de som ingår i CHA₂DS₂-VASc tillstöter. Sådana riskfaktorer är njursvikt, obstruktiv sömnapné, rökning, förhöjd koncentration av natriuretiska peptider (NT-proBNP) och olika fynd vid ekokardiografi inklusive förstorat vänster förmak, så kallad spontankontrast i förmaket, minskad blodflödes-hastighet i vänster förmaksöra, förstorat vänsterkammardiameter och nedsatt ejektionsfraktion (24).

Hos minst 30 procent av patienter med pacemaker eller intrakardiell defibrillator

Tabell 3. Sensitivitet och specificitet för olika metoder som används för självmonitorering av pulsen.

	Sensitivitet (%)	Specificitet (%)
Pulspalpation (7, 11, 28)	87–97	70–82
Automatisk blodtrycksmätare (7, 11, 28, 29)	89–100	76–99
Handhållen EKG-utrustning (7, 11, 28)	91–100	76–96
Smartklocka: fotopletysmografi (17)	93–100	84–98
Smarttelefon: EKG (7, 11, 17, 28)	94–98	91–98
Smarttelefon: fotopletysmografi (10)	94	96
Smarttelefon: mekanokardiografi (13)	95	96

ses förmakstakykardi utan klinisk diagnos av förmaksflimmer. Kortvariga asymtomatiska förmaksarytmier med över 190 slag i minuten som detekteras med en kardiell elektrisk apparat benämns AHRE (atrial high rate episodes). SCAF (subclinical atrial fibrillation) definieras som förmaksflimmer med en duration på mer än 6 minuter och detekterat i mindre än 24 timmar med en kardiell elektrisk apparat eller med hemmonitorering hos en symtomlös patient utan tidigare diagnos av kliniskt förmaksflimmer (25). En knäckfråga beträffande dessa patienter har varit att definiera den lägsta duration av förmakstakyarytmi som är associerad med ökad tromboembolisk risk. Än så länge har inga randomiserade kontrollerade studier publicerats som kunde ge vägledning för antikoagulationsbehandling av patienter med AHRE. I studierna ASSERT (n = 2 580) och TRENDS (n = 2 486) var gränsvärdena associerade med ökad risk för ischemisk stroke vid mer än 6 minuters, mer än 5,5 timmars eller mer än 24 timmar arytmiduration. Även om kortare AHRE-perioder är förknippade med en ökad risk för kliniskt förmaksflimmer och ischemisk stroke ska antikoagulationsbehandling numera oftast påbörjas vid mer än 23,5 timmars duration för apparatdetekterade AHRE-perioder i fall med 2 poäng på CHA₂DS₂-VASc-skalan. Beslut om att inleda antikoagulationsbehandling vid kortare AHRE-fynd bygger på en allmän bedömning som tar hänsyn till episodernas duration och antalet arytmier, fullständig kardiovaskulär utvärdering med EKG-registrering, klinisk bedömning av riskfaktorer och komorbiditet samt riskstratifiering med avseende på tromboembolism och allvarlig blödning (6). I avsaknad av vetenskapliga bevis är det viktigt att fatta ett beslut om behandling tillsammans med patienten. Om man avstår från strokeprofylax, måste patienten följas upp extra noggrant med avseende på uppkomst av kliniskt förmaksflimmer samt förändringar i kliniska riskfaktorer och arytmibörda. De studier där det har funnits ett tidsmässigt samband mellan förekomst av AHRE och ischemisk stroke har väckt tvivel gällande direkt kausalitet mellan korta flimmerepisoder och insjuknande i stroke. Det är troligt att många olika mekanismer förklarar insjuknande i stroke och kanske AHRE enbart speglar en pågående process, som innebär förändringar i förmaksstrukturen och leder till ökad tromboembolisk risk (25). Sammanfattningsvis tycks risken för stroke hos patienter med implanterbara kardiella enheter och symtomlösa AHRE-perioder vara mindre

än vid kliniskt förmaksflimmer. I pågående studier utvärderas antikoagulationsbehandling vid symtomlösa förmakstakyarytmier, som detekterats med implanterad apparat (26).

Det är svårt att dra några slutsatser av studier med implanterbara kardiella enheter som gäller en bredare befolkning, eftersom sjuk sinusknuta och ventrikulär stimulering är överrepresenterade och associerade med högre prevalens av förmaksflimmer (25). En högriskpopulation eller kryptogena strokepatienter vore de bästa målgrupperna för smarta enheter. Många användare av smarta enheter är emellertid relativt unga och friska, så fynden kan snarast vara supraventrikulära eller ventrikulära extraslag och återkopplingstakykardier. Bärbar teknik inverterar det konventionella paradigmet för hälsoanalys med i övrigt friska individer som går till läkare med sina hälsodata för tolkning (27). För tillfället finns inget säkert vetenskapligt underlag för att besluta när en person utan kliniskt förmaksflimmer behöver antikoagulationsbehandling på grund av ett kortvarigt symtomfritt fynd vid självregistrering på en smart enhet.

Hur kan man dra nytta av en apparat efter diagnosen förmaksflimmer?

Bland dem som redan har fått diagnosen förmaksflimmer kan smarta enheter ge information om arytmibördan. Det kan hjälpa läkaren att fatta beslut om nödvändiga åtgärder och utvärdera behandlingsresultaten. Snabb rytmidentifiering via en smart enhet kan hjälpa patienter att avgöra om det behövs ett antiarytmiskt ”piller-in-the-pocket” eller inte. Efter intag av läkemedel kan patienterna därhemma försäkra sig om att ingen QRS-breddning föreligger och att sinusrytmen är återställd. Enheten kan också möjliggöra identifiering av recidiv av förmaksflimmer efter kateterablation eller elkonvertering. Dessa tekniker kan användas för att säkerställa optimal kammarfrekvens och upptäcka läkemedelsassocierade bradyarytmier (11).

De nuvarande riktlinjerna för antikoagulation bygger huvudsakligen på förekomst av riskfaktorer och en diagnos av kliniskt förmaksflimmer, oavsett duration, symtomatologi eller börda. Självmonitorering av pulsen kan säkerställa ett gynnsamt resultat av rytmkontrollinterventioner inklusive antiarytmika, ablation eller modifiering av riskfaktorer för att undvika antikoagulationsbehandling hos patienter med låg eller måttlig tromboembolisk risk (CHA₂DS₂-VASc 0–1).

Begreppet m-hälsa (Mobile Health, mHealth) innefattar en del av begreppet digital hälsa, definierat av Världshälsoorganisationen som medicinska aktiviteter och folkhälsopraxis stödda av mobila enheter, bland annat mobiltelefoner, patientövervakningsenheter, personliga digitala assistenter (PDA) och andra trådlösa enheter (11). M-hälsa är ett område som ökar explosionsartat inom hälso- och sjukvården. Mobila hälsolösningar är avsedda för både dem som vill behålla hälsan och dem som vill återvinna den. M-hälsa möjliggör ökat och ständigt patientengagemang, underlättar beteendemodifiering och utvecklar patientnätverk (11). Patientbemyndigande står i centrum, det vill säga patienten ska vara delaktig och själv få påverka sin vård genom att ha direkt tillgång till personliga hälsoåtgärder. För patienter med förmaksflimmer kan dessa hälsolösningar sannolikt vara till hjälp vid livsstilsförändringar och för patientutbildning om förmaksflimmerbörda och recidiv. Än så länge har emellertid ingen studie utvärderat nyttan av interventioner via m-hälsa för att påverka kliniska resultat. Studierna iHEART och the Heartline study försöker uppnå detta mål (11).

Slutsatser

Allmän rytm diagnostik har kommit för att stanna och kommer att fortsätta öka i takt med att tekniken utvecklas och befolkningen blir medveten om de nya metoderna. Den förändrade rytm diagnostiken kommer också att resultera i större patientengagemang. Läkare måste vara allt mer insatta i tolkningen av dessa inspelningar och deras betydelse för behandlingen. Medan enheter för självövervakning leder till meningslöst extra arbete när symptomfria friska individer oroar sig för sina pulsfluktuationer, finns det trots det sammantaget fler fördelar än nackdelar med utvecklingen. Störst nytta uppnås tack vare tidigare diagnos av förmaksflimmer, men nya tekniker kan också användas vid behandling av arytmier.

Raine Virtanen

raine.virtanen@tyks.fi

Juhani Airaksinen

juhani.airaksinen@tyks.fi

Bindningar:

Raine Virtanen har erhållit konsult- eller föreläsararvode från Pfizer, Boehringer Ingelheim, MSD, Bayer och Amgen.

Juhani Airaksinen har beviljats forskningsbidrag från Stiftelsen för hjärtforskning och

statliga forskningsbidrag vid Åbo universitets-centralsjukhus samt fått föreläsningsarvoden från Bayer och Boehringer Ingelheim.

Referenser

1. Engdahl J, Rosenqvist M. Large-scale screening studies for atrial fibrillation - is it worth the effort? *J Intern Med.* 2021.
2. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021;384(4):353-361.
3. Hjemdahl P, Braunschweig F, Holmstrom M, Johnsson H, et al. Förbättrad strokeprevention vid förmaksflimmer med NOAK - Erfarenheter från Stockholms län. *Läkartidningen.* 2018;115:FAH6.
4. Svennberg E, Engdahl J. Att leta efter förmaksflimmer - flera skäl finns för screening. *Läkartidningen.* 2015;112:DH51.
5. Chung MK, Refaat M, Shen WK, Kutyla V, et al. Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(14):1689-713.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):573-498.
7. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace.* 2017;19(10):1589-623.
8. Jaakkola J, Virtanen R, Vasankari T, Salminen M, Airaksinen KEJ. Self-detection of atrial fibrillation in an aged population: three-year follow-up of the LietoAF intervention study. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):218.
9. Ghazal F, Theobald H, Rosenqvist M, Al-Khalili F. Validity of daily self-pulse palpation for atrial fibrillation screening in patients 65 years and older: A cross-sectional study. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003063.
10. O'Sullivan JW, Grigg S, Crawford W, Turakhia MP, et al. Accuracy of Smartphone Camera Applications for Detecting Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202064.
11. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, Heidbuchel H, Hu Y, et al. 2021 ISHNE/ HRS/ EHRA/ APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021:e12795.
12. Turchioe MR, Jimenez V, Isaac S, Alshalabi M, Slotwiner D, Creber RM. Review of mobile applications for the detection and management of atrial fibrillation. *Heart Rhythm O2.* 2020;1(1):35-43.
13. Jaakkola J, Jaakkola S, Lahdenoja O, Hurnanen T, et al. Mobile Phone Detection of Atrial Fibrillation With Mechanocardiography: The MODE-AF Study (Mobile Phone Detection of Atrial Fibrillation). *Circulation.* 2018;137(14):1524-27.
14. Hall A, Mitchell ARJ, Wood L, Holland C. Effectiveness of a single lead AliveCor electrocardiogram application for the screening of atrial fibrillation: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(30):e21388.
15. William AD, Kanbour M, Callahan T, Bhargava M, Varma N, et al. Assessing the accuracy of an automated atrial fibrillation detection algorithm using smartphone technology: The iREAD Study. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):1561-65.
16. Frisch DR, Weiss M, Dikdan SJ, Keith SW, Sarkar K. Improved accuracy and confidence with multiple-lead recordings from a single-lead mobile electrocardiographic device. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2019;42(9):1191-96.
17. Lopez Perales CR, Van Spall HGC, Maeda S, Jimenez A, et al. Mobile health applications for the detection of atrial fibrillation: a systematic review. *Europace.* 2021;23(1):11-28.
18. Santala OE, Lipponen JA, Jantti H, Rissanen TT, Halonen J, et al. Necklace-embedded electrocardiogram for the detection and diagnosis of atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2021.
19. Dobrev D, Potpara TS. Smart device-based detection of atrial fibrillation: Opportunities and challenges in the emerging world of digital health. *Int J Cardiol.* 2020;302:108-109.

-
20. Hendrikx T, Rosenqvist M, Sandstrom H, Persson M, Hornsten R. Identifiering av paroxysmala, kortvariga arytmier: - Intermittert registrering mer effektiv än 24-timmars Holter-EKG. *Läkartidningen*. 2015;112:C6SE.
 21. Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, et al. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213198.
 22. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Kronborg C, Graff C, et al. Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies in Screening for Atrial Fibrillation: Insights From Patients at Risk Monitored Long Term With an Implantable Loop Recorder. *Circulation*. 2020;141(19):1510-22.
 23. Tiver KD, Quah J, Lahiri A, Ganesan AN, McGavigan AD. Atrial fibrillation burden: an update-the need for a CHA2DS2-VASc-AFBurden score. *Europace*. 2020.
 24. Jagadish PS, Kabra R. Stroke Risk in Atrial Fibrillation: Beyond the CHA2DS2-VASc Score. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(9):95.
 25. Almqvist M, Mattsson G, Magnusson P. Apparatdetekterad förmakstakykardi ökar risken för stroke - Riktlinjer saknas för behandling med antikoagulantia - europeiska rekommendationer ger vägledning. *Läkartidningen*. 2019;116:FMHE.
 26. Khan AA, Boriani G, Lip GYH. Are atrial high rate episodes (AHREs) a precursor to atrial fibrillation? *Clin Res Cardiol*. 2020;109(4):409-416.
 27. Cheung CC, Krahn AD, Andrade JG. The Emerging Role of Wearable Technologies in Detection of Arrhythmia. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1083-87.
 28. Taggar JS, Coleman T, Lewis S, Heneghan C, Jones M. Accuracy of methods for detecting an irregular pulse and suspected atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(12):1330-38.
 29. Kane SA, Blake JR, McArdle FJ, Langley P, Sims AJ. Opportunistic detection of atrial fibrillation using blood pressure monitors: a systematic review. *Open Heart*. 2016;3(1):e000362.

Summary

Self-monitoring of the heart rate

The most important target for self-monitoring of the heart rate is to detect asymptomatic or mildly symptomatic atrial fibrillation at an early stage to enable timely stroke prevention. In younger patients, self-monitoring may reveal symptomatic supraventricular tachycardias requiring catheter ablation. This overview introduces devices suitable for self-monitoring of arrhythmias that should be considered when selecting a device, how atrial arrhythmia findings are evaluated, and how these devices can be utilized in patients with an arrhythmia diagnosis. The focus is mainly on devices suitable for self-detection of atrial fibrillation at home use.

Sextio år av pacemakerbehandling – medicin och ingenjörskonst

JARKKO KARVONEN OCH SAMI PAKARINEN

De första pacemakrarna för att korrigera bradykardi introducerades för mer än sextio år sedan. Till en början var pacemakrarna enkla apparater som endast förhindrade asystoli och var mycket kortlivade. Pacemakerbehandlingen blev vanligare och introducerades också i Finland på 1970-talet i och med att litiumbatterier med längre hållbarhet togs i bruk. Senare har pacemakrarna som korrigerade bradykardi utvecklats enormt och blivit avancerade apparater, som garanterar normal hjärtfrekvens och samverkan mellan förmaken och kamrarna. Utvecklingen av implanterbara defibrillatorer har breddat pacemakerbehandlingen till att förhindra plötslig hjärtdöd hos högriskpatienter. Med sviktpacemakrar har vi fått en helt ny form av behandling för svår vänsterkammarsvikt. De tidvis förekommande problemen med pacemakerledningar och högerkammarmstimulering har genererat betydande nya innovationer: trådlös pacing och retledningspacing. Ett betydande framsteg är fjärrövervakning av pacemakerbehandling, som sannolikt till stor del kommer att ersätta den tidigare polikliniska uppföljningen.

Inledning

Pacemakerbehandlingen kan anses vara ett av de mest betydande medicinsktekniska framstegen under de senaste decennierna. De senaste tjugo åren har pacemakerbehandlingen förändrats avsevärt. Urvalet av pacemakrar har blivit mycket större, och idag kan man för allt fler patienter välja den pacingmetod som bäst motsvarar hjärtats normala elektriska och hemodynamiska tillstånd. Väl utförd och effektiv pacemakerbehandling är krävande och förutsätter att läkaren är väl förtrogen med val, installation och justering av apparaten samt med uppföljningen. De viktigaste pacemakrarna som används idag sammanfattas i figur 1.

De viktigaste utvecklingsskedena i korthet

1958 installerades den första intrakorporeala pacemakern vid Karolinska Institutet i Stock-

holm. Det var en enkel kammarpacemaker där ledningen fästes kirurgiskt på hjärtats yta och en stor generator placerades i bukväggen. Strömkällan måste laddas och räckte bara i några timmar. Trots det hade patienten hjälp av apparaten och fick under sin livstid tiotals pacemakrar före sin död i cancer 2001.

Ett viktigt framsteg på **1960-talet** var utvecklingen av en pacemakerledning som fördes in i den venösa vägen. De första strömkällorna var mycket stora och hade dålig hållbarhet. Från 1960-talet och framåt utvecklades alternativa energikällor för pacemakrar, inklusive kärnenergi och kroppens kinetiska energi.

På **1970-talet** erbjöd litiumbatteriet en tillräckligt långvarig, pålitlig och utrymmesbesparande energikälla och det blev standarden för pacemakerbehandling. En pacemaker för två hjärtrum utvecklades för att avläsa och stimulera förmak och kamrar.

En stor innovation på **1980-talet** var en implanterbar kardiell defibrillator (ICD), som stoppar livshotande ventrikulära arytmier med en defibrilleringsstöt. En accelerationssensor lades till pacemakrarna för bradykardi för att öka hjärtfrekvensen när patienten rör sig.

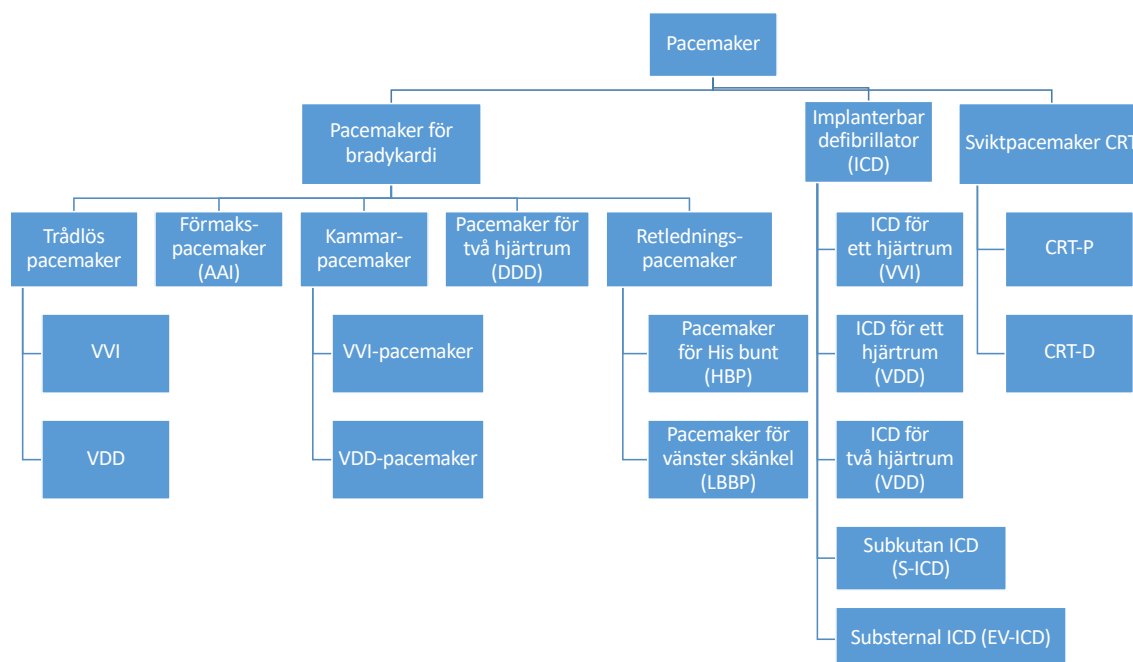
I slutet av **1990-talet** introducerades sviktpacemakrar (CRT), som synkroniserar hjärtat när vänsterkammaren kontraherar asynkront, vilket är vanligt vid hjärtsvikt.

Under **2000-talet** har trådlösa pacemaker-system och en subkutan implanterbar defibril-

SKRIBENTERNA

Jarkko Karvonen, MD, specialist i kardiologi, Hjärt- och lungcentrum, HUS

Sami Pakarinen, MD, specialist i kardiologi och inre medicin, tf utvärderingsöverläkare, HUS koncernledning



Figur 1. De viktigaste typerna av pacemakrar i användning. VVI = pacing och avkänning i kammaren, VDD = pacing i kammaren med avkänning i förmaket och kammaren, AAI = pacing och avkänning i förmaket, DDD = pacing och avkänning i kammaren och förmaket, HBP (His bundle pacing) pacing i His bunt, LBBP (left bundle branch pacing) = pacing av vänstra grenen, ICD (implantable cardioverter defibrillator) = implanterbar defibrillator, S-ICD (subcutaneous implantable cardioverter defibrillator) = subkutan implanterbar defibrillator, EV-ICD (extravascular implantable cardioverter defibrillator) substernal implanterbar defibrillator, CRT (cardiac resynchronization therapy) = sviktpacemaker som synkroniserar hjärtat, CRT-P = enbart sviktpacemaker (P, pacemaker), CRT-D = kombinerad svikt-pacemaker och implanterbar defibrillator (D, defibrillator).

lator (S-ICD) tagits fram, vilket löser många av problemen med pacemakerledningar. De senaste åren har pacing av retledningssystemen utvecklats snabbt, även om tekniken beskrevs redan för flera decennier sedan.

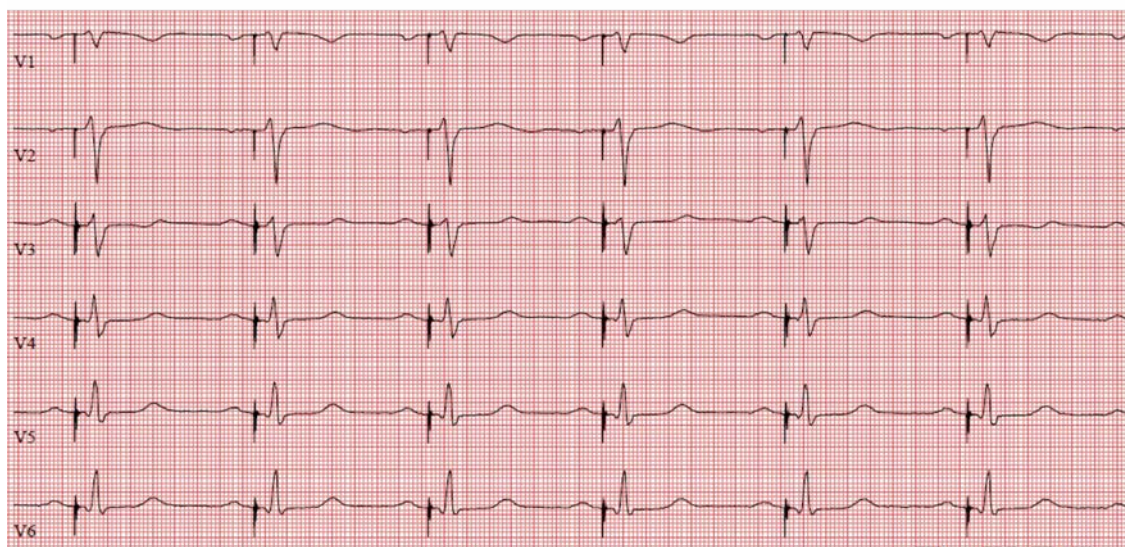
Pacemaker vid bradykardi

De första pacemakerledningarna var epikardiella och placerades operativt på hjärtmuskelnns yttre yta. Redan på 1960-talet ersattes de av endokardiella ledningar som appliceras intravenöst på hjärtmuskelnns inre yta. De första ledningarna hade passiv fixering. Senare utvecklades de aktivt fixerade skruvledningarna som främst används idag. På 1980-talet utvecklades steroidutsöndrande pacemakerledningarna som dämpar den lokala inflammationsreaktionen i hjärtat och förhindrar att den akuta pacingtröskeln stiger.

Ledningarna ansluts till en pacemakergenerator som bäddas in i den subkutana vävnaden. Generatorn har under decenniernas gång minskat till en bråkdel av sin tidigare storlek (figur 2). De första pacemakrarna hade fast rytm och gick knappt att justera.



Figur 2. Till vänster en extern pacemakergenerator från 1958. Till höger en trådlös pacemaker som är lika stor som en vitaminkapsel. Bild med tillstånd av Medtronic.



Figur 3. Pacing av His bunt. Efter pacingtoppen ses en isoelektrisk linje som motsvarar den normala PQ-tiden. Kamrarna aktiveras snabbt längs retledningssystemet, vilket resulterar i ett QRS-komplex som är smalt och som till formen liknar patientens naturliga kammarimpuls.

Att programmera pacemakrars funktion enligt patientens behov började bli vanligare i början av 1980-talet, och för närvarande sätts endast programmerbara pacemakrar in. Fysiologisk pacing är inte möjlig utan individuell justering av pacemakern. Vid modern pacing betonas vikten av att upprätthålla synkroniseringen av förmaken och kamrarna. Konventionell pacing med en enda kammarledning (VVI-pacing) är numera sällan lämplig och används främst för att behandla långsamt förmaksflimmer. Användningen av två ledningar (DDD-stimulering) vid atrioventrikulärt block och sinusknutedysfunktion är rutin. Den moderna pacemakern registrerar patientens rörelser med hjälp av sensorer och justerar pulsnivån utifrån denna information. Sedan 1990-talet har pacemakrar också fungerat som datainsamlare. De samlar in information om till exempel patientens arytmier, såsom förmaksflimmer eller kammartakykardi, och behandlingen kan ofta ändras utgående från information som lagrats i pacemakerns minne.

Högerkammarens spets har varit den traditionella platsen för pacing. Från hjärtats spets går den elektriska aktiveringen nerifrån och upp, alltså i motsatt riktning till hjärtats eget retledningssystem. Studier i början av 2000-talet fann att riklig högerkammerstimulering orsakar hjärtsvikt hos vissa patienter och ökar också sannolikheten för förmaksflimmer. Efter dessa observationer har man försökt programmera pacemakern till att minimera pacing av högerkammaren och gynna hjärtats egen

retledning i atrioventrikulärknutan när felet är i sinusknutan. Enbart förmakspacemaker används knappt alls idag, eftersom vissa patienter med sjukdom i sinusknutan under årens lopp utvecklar ett atrioventrikulärt block, vilket kräver en kammarledning. Upprepade ingrepp innebär en klart högre risk för komplikationer än den ursprungliga operationen. Så kammarledningar sätts nu in hos praktiskt taget alla patienter, även om endast förmaksstimulering krävs till en början.

Nackdelarna med högerkammerstimulering kan undvikas genom att hjärtats eget retledningssystem stimuleras. I detta fall förs den ledning som stimulerar kammaren antingen till His bunt eller till retledningens vänstra gren. Genom att stimulera His bunt uppnås en fullständigt fysiologisk aktivering av höger- och vänster kammare, och på EKG är QRS-komplexet smalt och motsvarar det naturliga QRS-komplexet (figur 3). Genom att stimulera vänstra grenen aktiveras vänster kammare snabbt och höger kammare lite senare. Också med denna teknik erhålls ett smalare QRS-komplex än med kammarstimulering. Retledningsstimulering har tagits i mer allmänt bruk först under de senaste åren, och långsiktiga resultat är därför ännu inte tillgängliga. Insättningen är tekniskt mer krävande än för en konventionell pacemaker. Hur som helst är denna teknik ett attraktivt alternativ till traditionell kammarpacing, och flera sjukhus i Finland har redan börjat sätta in retledningspacemakrar.

Trådlös pacemaker

Ledningarna är den svagaste länken i ett traditionellt pacemakersystem. De kan skadas med åren och kan behöva bytas ut. Ibland orsakar elektroderna tilltäppning av vena subclavia eller läckage i trikuspidalklaffen. Det är inte möjligt att sätta in sedvanliga ledningar hos alla patienter om vägen via vena subclavia saknas. Som svar på dessa problem utvecklades en trådlös pacemaker på 2010-talet. För närvarande är två apparater tillgängliga från samma tillverkare. Den ena är en enkel kammarpacemaker (VVI) och den andra kan känna av förmaket och stimulera kammaren med förmakskontroll (VDD). Den trådlösa pacemakern förs in i högerkammaren via ljumskvenen. Enheten väger mindre än 2 gram och är 2,5 centimeter lång. Den stora fördelen med trådlös pacing är den extremt låga risken för pacemakerinfektion. Än så länge är kostnaden för en trådlös pacemaker betydligt högre än för en konventionell pacemaker, vilket har bromsat upp mer utbredd användning av denna teknik. Trådlösa pacemakrar opereras dock aktivt in på flera sjukhus i Finland.

Implanterbar defibrillator

Den implanterbara defibrillatoren (ICD) utvecklades på 1980-talet. Den upptäcker och behandlar livshotande arytmier (kammartakykardi och kammarflimmer) och minskar effektivt fallen av plötslig hjärtdöd. Till en början opererades dessa enheter in endast på patienter som hade överlevt hjärtstillestånd. Sedan dess har implanterbara defibrillatorer börjat sättas in som profylaktisk behandling på patienter med hög risk för hjärtstillestånd. En implanterbar defibrillator är större än en pacemaker för bradykardi och komplikationsrisken är något högre. Oändamålsenliga stötar och pacemakerinfektioner hör till de allvarigaste komplikationerna. Risken för infektion ökar om pacemakergeneratoren måste bytas ut flera gånger under årens lopp.

På 2000-talet har en subkutan implanterbar defibrillator (S-ICD) introducerats för att undvika problemen med pacemakerledningar. Den har enklare funktioner än en vanlig ICD, men den kan tillförlitligt defibrillera kammarflimmer. S-ICD är ett bra alternativ, särskilt för unga patienter som inte behöver bradykardi-pacing och när man vill undvika problem med ledningar vid långvarig pacemakerbehandling. Nu är ekstravaskulär implanterbar defibrillator (EV-ICD) under utveckling. Den har något mer mångsidiga funktioner än

S-ICD, och stötledningen installeras under bröstbenet i brösthålan.

Sviktpacemaker

Allvarlig hjärtsvikt är ofta förknippad med vänster skänkelblock. Det orsakar en asynkron sammandragning av vänsterkammaren och kan ytterligare försämra pumpfunktionen. På 1990-talet utvecklades en sviktpacemaker för att korrigera den dyssynkroni som orsakas av vänster skänkelblock. Detta uppnås genom att hjärtat synkroniseras samtidigt från höger och vänster kammare. Sviktpacemakern har nått en etablerad position i behandlingen av svår hjärtsvikt. Patienten gynnas av att hjärtsviktssymtomen minskar och livslängden ökar. Högkvalitativa jämförande studier har visat att sviktpacing är verkningsfull och kostnadseffektiv.

Fjärrövervakning

Utvecklingen inom den trådlösa tekniken har resulterat i att uppföljningen av pacemakerbehandling har överförts från polikliniska besök till fjärrövervakning från patientens hem. I de flesta fall har patienten en sändare på sitt nattduksbord som kontrollerar pacemakerdata en gång i dygnet och skickar data till en säker server, om den upptäcker avvikelser. På sjukhuset loggar personalen in på en webbplats för fjärrövervakning och kan avläsa informationen. På så sätt erhålls information snabbt om exempelvis signifikanta arytmier och de kan åtgärdas utan dröjsmål. Pacemakrarna kan utföra många rutinmätningar automatiskt. När data överförs trådlöst till sjukhuset kan största delen av uppföljningsbesöken för moderna pacemakrar ersättas med fjärrövervakning. Det finns evidens för att fjärrövervakning förbättrar prognosen för patienter med hjärtsvikt. Fjärrövervakning har använts i Finland sedan 2008 och håller på att bli den rådande uppföljningsmetoden. På senare år har pacemakrar utrustats med bluetoothteknik, och patientens egen smarttelefon med pacemakertillverkarens applikation installerad kan då användas som sändare (figur 4).

Avslutning

På sextio år har pacemakerbehandlingen utvecklats enormt och funktionerna breddats. De senaste årens svindlande utveckling inom pacemakertekniken, liksom tillgängliga forskningsdata, garanterar hjärtpatienter bättre och mer mångsidig behandling.



Figur 4. Fjärrövervakningssändaren skickar automatiskt information till sjukhuset om betydande arytmier och onormala pacemakeravläsningar. I några av de senaste pacemakerarna kan patientens egen smarttelefon användas som sändare. Bilden visar en tillverkares applikation. Bild med tillstånd av Abbott.

Indikationerna för pacemaker för bradykardi är väl etablerade, och antalet pacemakrar av denna typ som opereras in hos patienter i förhållande till hela befolkningen är det samma i Finland som i andra västländer. Där emot används sviktpacemakrar fortfarande mindre i Finland än i till exempel Sverige. Patienter med hjärtsvikt som svarar dåligt på läkemedelsbehandling och som har breddat QRS-komplex har dock ofta nytta av en svikt-pacemaker. Att sälla fram dessa patienter är en utmaning för hela vår hälso- och sjukvård.

Summary

Sixty years of cardiac pacing – the art of medicine and engineering

The first pacemaker was implanted in 1958. Since then, pacemaker therapy has developed remarkably. In addition to bradycardia, modern devices can treat life-threatening ventricular arrhythmias and heart failure in selected cases. Conduction system pacing offers an elegant way to avoid the detrimental effects of right ventricular pacing. Leadless pacing is an appealing option for patients with venous access problems or high risk of pacemaker infection. Remote follow-up is becoming the standard of care for all pacemaker patients.

Den snabba utvecklingen av pacemakerbehandling skapar nya utmaningar för läkarna. Tekniken för att sätta in pacemakrar är mer arbetskrävande än tidigare, och problemen med funktioner och programmering är mer avancerade. Även om insättning och tidig uppföljning av mer komplexa pacemakrar främst är koncentrerade till universitetssjukhusen, är det bra för alla läkare som behandlar pacemakerpatienter att känna till de senaste pacingmetoderna och deras särdrag.

Jarkko Karvonen

jarkko.karvonen@hus.fi

Sami Pakarinen

sami.pakarinen@hus.fi

Bindningar

Jarkko Karvonen: Föreläsningsarvode/expertarvode (Abbott och Medtronic), ersättningar för utbildnings- och kongresskostnader (Abbott, Biotronik, Boston Scientific och Medtronic).

Sami Pakarinen: Föreläsningsarvode/expertarvode (Abbott, BMS, Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD och Pfizer), ersättningar för utbildnings- och kongresskostnader (BMS och Pfizer).

Referenser

1. Jeffrey K, Parsonnet V. Cardiac pacing, 1960-1985: a quarter century of medical and industrial innovation. *Circulation*. 1998;97(19):1978-91.
2. Hayes DL, Furman S. Cardiac pacing: how it started, where we are, where we are going. *Heart Rhythm*. 2004;1(5 Suppl):115C-126C.
3. Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr Cardiol*. 2006;8(2):17-81.
4. Koivisto U-M, Junttila J, Karvonen J. Sydämentahdistimet - millaisia, keille ja mitä klinikon tulee huomioida? *Duodecim* 2020;136(17):1905-14.

Hjärtamyloidos – förbättrad diagnostik och nya behandlingsmöjligheter

TOM PETTERSSON

Inlagring av amyloid i hjärtmuskeln orsakar en restriktiv kardiomyopati som yttrar sig i hjärtsvikt, ledningsstörningar och arytmier. De huvudsakliga hjärtamyloidoserna är AL-amyloidos, där amyloidproteinet utgörs av immunglobulinernas lätta kappa- eller lambdakedja, och ATTR-amyloidos, där amyloidproteinet antingen är muterat (ATTRv-amyloidos) eller normalt transtyretin (ATTR-vildtyp, ATTRwt). Hjärtamyloidos har länge betraktats som en sällsynt sjukdom som har dålig prognos och där egentliga behandlingsmöjligheter saknas. I synnerhet ATTRwt-amyloidos i hjärtat har varit kraftigt underdiagnostiserad. Tack vare ökad användning av ekokardiografi misstänkts hjärtamyloidos numera ofta redan i ett tidigt skede av sjukdomen. Med magnetkameraundersökning och skintigrafi med teknetiummärkt pyrofosfat av hjärtat kan man med stor sannolikhet skilja AL-amyloidos och ATTR-amyloidos från varandra.

Under de senaste åren har ansevärda framsteg gjorts i behandlingen av hjärtamyloidos. Vid AL-amyloidos används, beroende på patientens riskprofil, antingen kombinationsbehandling med cytostatika eller intensiv cytostatikabehandling följt av stamcellstransplantation. Numera ingår i kombinationsbehandlingen ofta också den monoklonala antikroppen daratumumab. Vid ATTR-amyloidos har stabilisering av transtyretinmolekylen med läkemedlet tafamidis gett lovande resultat. Hämmning av transtyretinproduktionen med patirisan, en liten ribonukleinsyra, eller inotersen, en antisensoligonukleotid, representerar den senaste utvecklingen av läkemedel uttryckligen avsedda för ATTR-amyloidos. I alla sammanhang är optimal läkemedelsbehandling av hjärtsymtomen av största vikt för att den kausala behandlingen ska vara framgångsrik.

Amyloidoserna är en grupp proteininlagrings-sjukdomar, där specifika prekursorproteiner eller fragment av dem veckas patologiskt och i stället för en normal fysiologisk struktur antar en mera lineär så kallad betastruktur. De felveckade proteinerna aggregerar till oligomerer, som bildar svårslösliga fibriller som ansamlas extracellulärt i vävnaderna med organdysfunktion som följd (1). Infiltration av amyloid i hjärtat orsakar restriktiv kardiomyopati, som yttrar sig i hjärtsvikt, ledningsstörningar och arytmier (2–7).

SKRIBENTEN

Tom Pettersson

Med.o.kir.dr, professor h.c.

Specialist i inre medicin och reumatologi

Huvudredaktör för Finska Läkaresällskapets

Handlingar

Man känner till närmare 40 proteiner som kan aggregera till amyloid och orsaka antingen systemisk eller lokaliserad amyloidos hos människan (8). Av dessa så kallade prekursorproteiner står två, immunglobulinernas lätta kappa- eller lambda-kedja (AL-amyloidos) och transtyretin (ATTR-amyloidos), för de allra flesta fallen av hjärtamyloidos (2–4). Av ATTR-amyloidos finns två typer, ärftlig ATTR-amyloidos (ATTR-variant, ATTRv) och förvärd ATTR-amyloidos (ATTR-vildtyp, ATTRwt) (2–4). Hjärtamyloidos kan också påträffas vid ärftlig gelsolinamyloidos (AGel-amyloidos), som hör till det så kallade finländska sjukdomsarvet, och vid några andra ovanliga ärftliga former av amyloidos (9). Vid en av de vanligaste formerna av systemisk amyloidos, reaktiv AA-amyloidos, där prekursorproteinet är akutfasreaktanten serum amyloid A, ses endast sällan kliniskt manifest hjärtamyloidos.

Hjärtamyloidos har ansetts vara en sällsynt sjukdom där prognosen är dålig och egentliga

behandlingsmöjligheter saknas. Detta har sannolikt bidragit till att tillståndet länge har underdiagnostiserats. Numera kan man med modern bilddiagnostik i många fall komma sjukdomen på spåren redan i ett relativt tidigt skede. Tack vare tidig diagnos och nya behandlingsmöjligheter för både AL- och ATTR-amyloidosis har prognosen för en stor del av patienterna kunnat förbättras i betydande mån.

Epidemiologi

De systemiska amyloidoserna är relativt ovanliga sjukdomar. Den årliga incidensen för AL-amyloidosis varierar mellan 8 och 41 per 1 miljon invånare och prevalensen mellan 10 och 14 per 1 miljon personår (10). Sjukdomen förekommer både i isolerad form och tillsammans med andra plasmacellssjukdomar, oftast multipelt myelom, men också tillsammans med Waldenströms makroglobulinemi, lymfom och kronisk lymfatisk leukemi. AL-amyloidosis påträffas huvudsakligen hos personer över 40 år och är två gånger vanligare hos män än hos kvinnor. Av alla patienter med AL-amyloidosis har 50–75 procent amyloidinlagringar i hjärtat, och hjärtamyloidosis är den vanligaste dödsorsaken vid AL-amyloidosis (2–4).

Om förekomsten av ATTR-amyloidosis finns inga exakta uppgifter. ATTRv-amyloidosis förekommer i hela världen men i synnerhet i Sverige, Portugal och Japan. I Sverige är den känd under namnet Skelleftesjukan (11). I transtyretingenen har man identifierat fler än 100 olika punktmutationer. Av dem är V30M, där metionin har ersatt valin i position 30 i transtyreтинmolekylen, den vanligaste och också den som orsakar Skelleftesjukan. ATTRv-amyloidosis bryter i allmänhet ut efter 20-årsåldern. Skelleftesjukan ger oftast symptom först i medelåldern även om sjukdomen kan debutera tidigare. ATTRv-amyloidosis nedärvs autosomalt dominant med ofullständig penetrans. Av bärarna av V30M-mutationen insjuknar endast 5–10 procent. I Finland har ATTRv-amyloidosis diagnostiserats endast hos ett fåtal personer.

ATTRwt-amyloidosis är inte ovanlig hos äldre personer, och ses oftare hos män än hos kvinnor. En förhållandevis hög prevalens har rapporterats vid hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion, vid aortaklaffsstenos (12) och som obduktionsfynd hos personer över 85 år (13). Tillståndet är sannolikt kraftigt underdiagnostiserat.

Hos patienter med AGel-amyloidosis är hjärtmanifestationer ovanliga, men i synnerhet hos äldre patienter har man påträffat ledningsstörningar och en del av dem har krävt pacemakerbehandling (9).

Klinisk bild

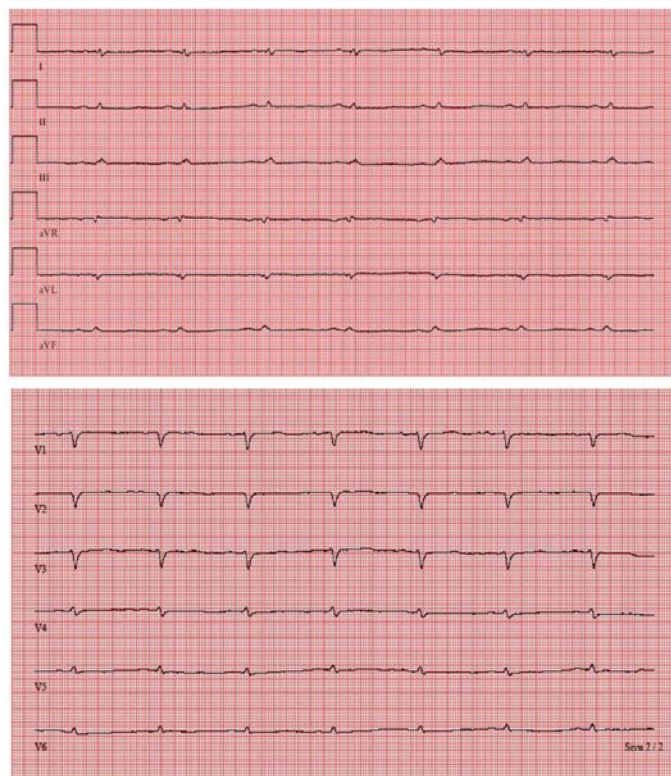
Symtomen vid hjärtamyloidosis kommer ofta smygande över flera år, men snabbare vid AL-amyloidosis än vid ATTR-amyloidosis. Den typiska manifestationen är hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion (2–4). Ansträngningsdyspné, trötthet, svaghet och en klinisk bild som vid högerkammarsvikt med underbensödem, förstörd lever, ascites och utspända halsvener är typiska debutsymtom. Det första symtomet kan också vara förmaksflimmer, skänkelblock eller atrioventrikulärt block. Ortostatisk hypotension är vanlig. Risken för intrakardiell trombbildning är förhöjd.

Både AL- och ATTR-amyloidosis kan ge upphov till en mångfald av extrakardiella symtom. Vanliga manifestationer av AL-amyloidosis är proteinuri, njursvikt, makroglossi, periorbital purpura, lever- och mjälteförstoring, karpaltunnelsyndrom samt perifer och autonom neuropati (1). Vid ATTRv-amyloidosis varierar de extrakardiella symtomen beroende på typen av mutation. De vanligaste manifestationerna är en symmetrisk, axonal, perifer sensorisk-motorisk neuropati, autonom neuropati, karpaltunnelsyndrom, glaskroppsgumlingar och gastrointestinala symtom i form av omväxlande obstipation och diarré samt ofrivillig avmagring (1). Vanliga fynd vid ATTRwt-amyloidosis är karpaltunnelsyndrom, spinalstenos och senruptur, vilka ofta föregår hjärtsymtomen med flera år (1).

Symtombilden vid AGel-amyloidosis domineras av symtom från ögon, hud och nervsystem. Klassiska manifestationer är dystrofi av kornea och kranial neuropati (9,11).

Patofysiologi

Hjärtamyloidosis uppkommer när felveckade specifika prekursorproteiner bildar oligomerer och inlagras som fibriller extracellulärt i myokardiet (2–4). Amyloidogena kappa- och lambdakedjor produceras av monoklonala B-celler eller plasmaceller och kedjornas amyloidogenicitet beror på deras specifika aminosyrasekvens. Den cellklon som producerar de amyloidogena kappa- eller lambdakedjorna är ofta relativt liten. Transtyreтин, ett transportprotein som huvudsakligen produceras



Figur 1. Typiskt EKG-fynd vid AL-amyloidos: låga amplituder och i avledningarna V1-V3 pseudoinfarktmönster i form av QS-komplex.

i levern, förekommer normalt i plasma som en homotetramer, där fyra identiska transtyretinmolekyler är bundna till varandra. Vid ATTRv-amyloidos orsakar aminosyrasubstitutioner i transtyretin konformationsförändringar och instabilitet i transtyretinmolekylen. Svagare interaktioner mellan subenheter i den tetrameriska strukturen orsakar splittring av tetrameren till dimerer och monomerer, som efter formförändringar bildar amyloidfibriller. Eftersom också icke-muterat transtyretin kan ge upphov till amyloidos, är inte mutation i transtyretingen ett villkor för bildning av amyloidfibriller.

Inlagring av amyloid i hjärtmuskeln leder till biventrikulär väggförtjockning och styvhet, vilket är kännetecknande för restriktiv kardiomyopati (2–4). Infiltration av amyloid i förmaken bidrar sannolikt till den frekventa förekomsten av förmaksflimmer. Förmaksinfiltrationen kan också leda till elektromekanisk dissociation, vilket ökar risken för trombbildning i förmaken och tromboembolier också vid sinusrytm. Vid AL-amyloidos kan inlagring av amyloid i och kring de större eller mindre kranskärlens väggar vara en orsak till angina pectoris eller till och med hjärtinfarkt.

Vid AL-amyloidos kan hjärtsymtomen förutom av extracellulär interstitiell amyloidinfiltration också orsakas av direkta toxiska effekter av lätta kedjor. Amyloidogena fria lätta kedjor har rapporterats kunna ge upphov till lysosomal dysfunktion, vilket leder till produktion av reaktiva syreradikaler och slutligen celledöd. Lättkedjetoxicitet kan också orsaka blodkärlsförändringar, som yttrar sig i mikrovaskulär dysfunktion (2–4).

Diagnostik

Den kliniska bilden vid hjärtamyloidos är ospecifik och sjukdomen är därför svår-diagnostiserad. Inte sällan ställs diagnosen i ett alltför sent skede. Tack vare utvecklingen av bilddiagnostiken, och speciellt den ökade användningen av ekokardiografi, har situationen förbättrats och numera väcks misstanken ofta redan i ett så tidigt skede att sjukdomen fortfarande är behandlingsbar.

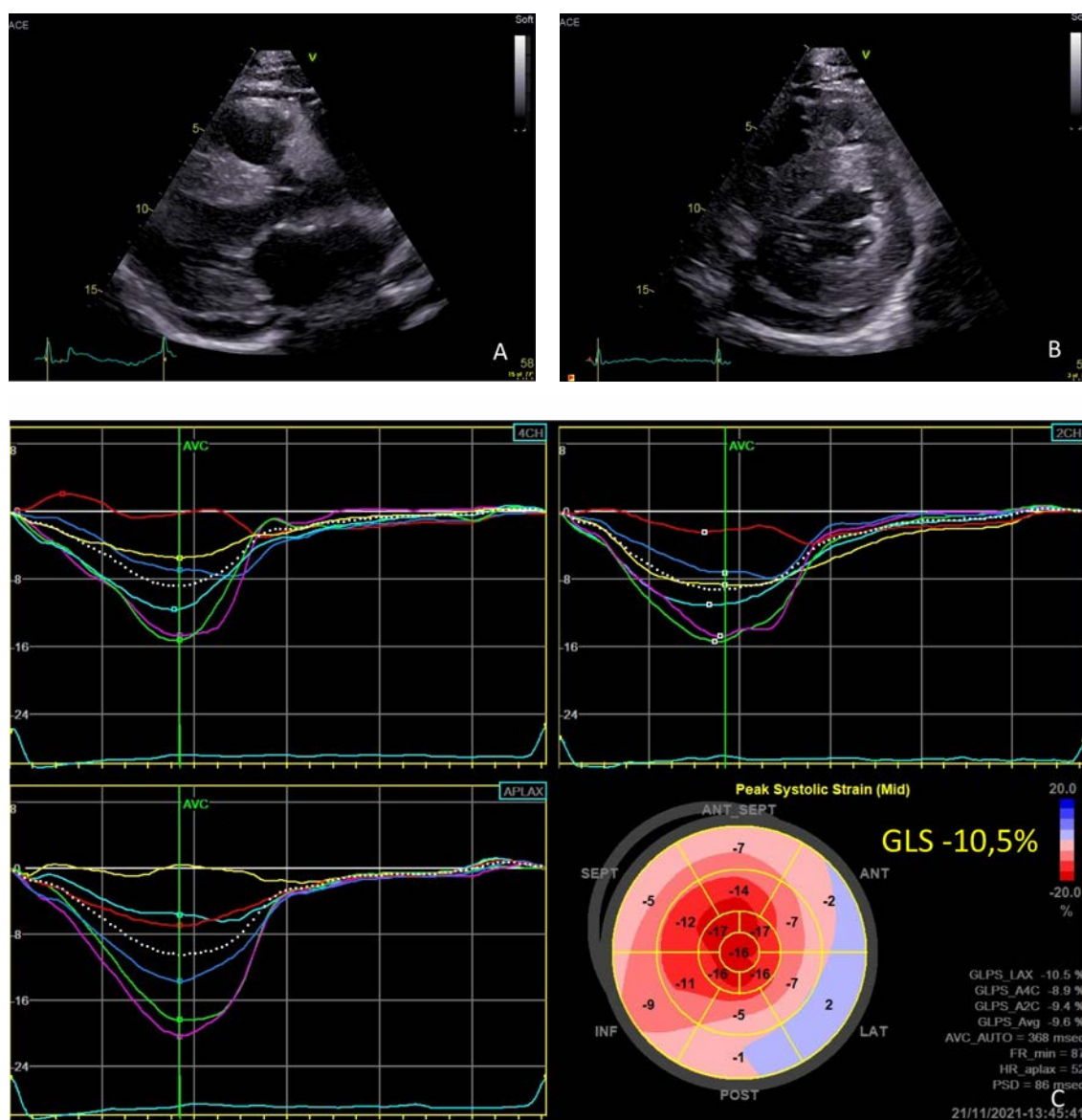
EKG

Vid hjärtamyloidos kan ett flertal karakteristiska EKG-förändringar ses. Bland de mest typiska märks små QRS-amplituder (low

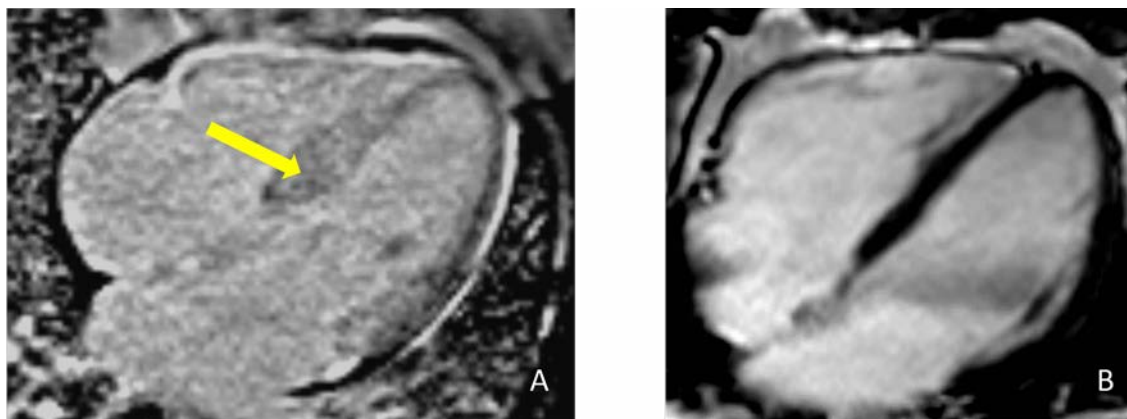
voltage-EKG) och patologiska Q-vågor i synnerhet anteroseptalt (pseudoinfarktmönster) (figur 1). Atrioventrikulärt block, skänkelblock och andra intraventrikulära ledningsstörningar är också vanliga. Low voltage är vanligare vid AL-amyloidosis, där det ses hos 50 procent av patienterna, än vid ATTR-amyloidosis, där det ses hos 30 procent (2).

Ekokardiografi

Det typiska fyndet vid ekokardiografi är en förtjockning av såväl vänster som höger kammarevägg och kammarseptum. Vänstra kammaren är inte förstörd utan vanligen mindre än normalt. Förmaken framträder ofta vidgade (figur 2). Ejektionsfraktionen är i allmänhet väl bevarad men på grund av den



Figur 2. 67-årig man med ATTRwt-amyloidosis i hjärtat. Parasternal ekokardiografi (längdsnitt (A) och tvärsnitt (B)) visar patologisk vänsterkammarehypertrofi med avvikande granulär ekostruktur. Runt hjärtat ses perikardiumvätska (svart). I bild (C) ses en speckle tracking strain-bild av vänster kammare, där kammarens basala segment visualiserar ytterst och de apikala segmenten i mitten. Hjärtsegmentens strain-värden är färgkodade så att den rödaste färgen betyder god kontraktion och ljusare färger nedsatt kontraktion. GLS (global longitudinell strain), som är ett mått på hela vänstra kammarens kontraktion i längdriktning, är kraftigt nedsatt (referensvärde > 16 %). Ejektionsfraktionen var 47 %, d.v.s. endast lindrigt nedsatt. Bild: Minna Kylmäla.



Figur 3. 67-årig man med ATTRwt-amyloidosis i hjärtat. Magnetkameraundersökning med kontrastmedel visar onormalt ljusa kammarväggar (A) jämfört med frisk hjärtmuskel (B). Den förtjockade septum är utmärkt med en gul pil. Bild: Valtteri Uusitalo

lilla vänstra kammaren är hjärtats minutvolym reducerad. Systolisk dysfunktion är ett tecken på långt framskriden sjukdom (2–4).

Det är i synnerhet diskrepansen mellan låga QRS-amplituder på EKG och förtjockade kammarväggar vid ekokardiografi som ska väcka misstanke om hjärtamyloidosis. Också vid fynd av förtjockade kammarväggar utan föregående hypertension kan möjligheten av bland annat hjärtamyloidosis vara värd att beakta.

Magnetkameraundersökning

Magnetkameraundersökning av hjärtat visar i allt väsentligt samma förändringar som ekokardiografi men ger en noggrannare bild av hjärtmuskelnstruktur. Den extracellulära volymen är karakteristiskt ökad. Differentialdiagnostiskt har man nytta av skillnader i hur kontrastmedlet gadolinium uppladdas. Ett typiskt fynd vid AL-amyloidosis är generell subendokardiell gadoliniumförstärkning medan ATTR-amyloidosis oftare ger upphov till gadoliniumförstärkning transmuralt (14) (figur 3).

Skintigrafi

Vid diagnostisering av hjärtamyloidosis kan man ha användning av gammaskintigrafi med teknetium-99m-märkt bisfosfonat, en metod som används för avbildning av skelettet. Även om mekanismen är oklar, är ett kraftigare upptag av teknetium-99m i hjärtat än i skelettet ett fynd som med hög sensitivitet och specificitet talar för ATTR-amyloidosis (15) (figur 4). Enligt rådande konsensus kan man med ett sådant skintigrafifynd i kombination med negativa test för monoklonalt protein

ställa diagnosen ATTR-amyloidosis noninvasivt, utan att bekräfta amyloidinlagringarna histologiskt (16).

Laboratorieundersökningar

Vid misstanke om hjärtamyloidosis finns det alltid skäl att sätta igång undersökningar med tanke på en eventuellt underliggande B-cells- eller plasmacellssjukdom. Eftersom M-komponenten ofta är liten behövs känsliga proteinkemiska undersökningar. Immunfixation av serum och urin är standardundersökningar för att påvisa en M-komponent. De kombineras med bestämning av fria lätta kedjor i serum. Ett avvikande litet eller stort kappala/lambda-förhållande talar för AL-amyloidosis eller någon annan plasmacellssjukdom. Bestämning av lätta kedjor i serum kan också användas för bedömning av prognosen vid AL-amyloidosis.

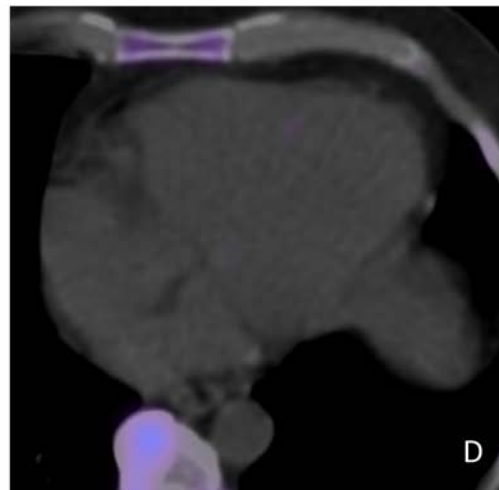
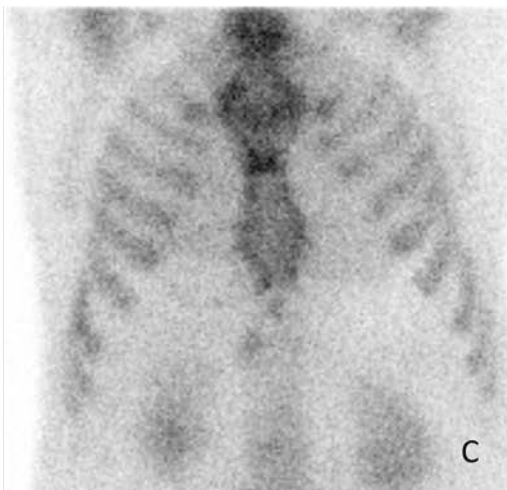
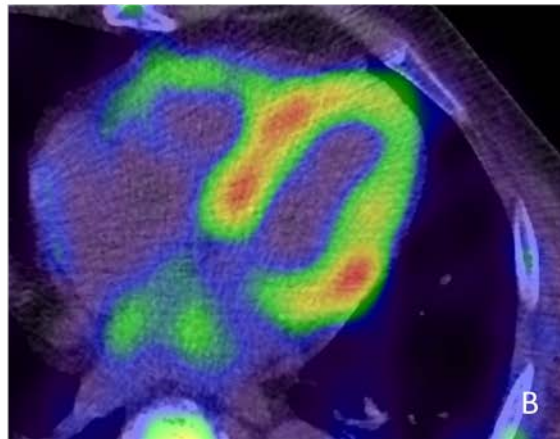
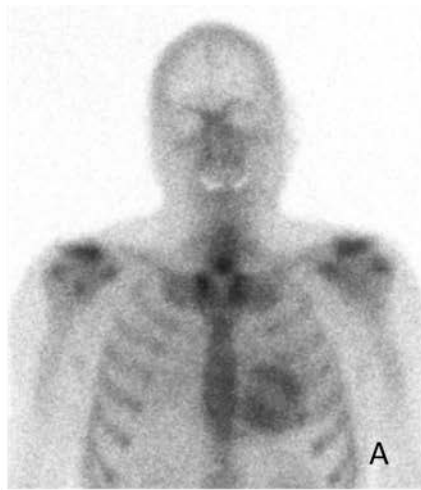
Om resultaten tyder på AL-amyloidosis utförs benmärgsbiopsi för närmare utredning av den underliggande plasmacellssjukdomen.

För ATTR- och AGel-amyloidosis finns inget enkelt serumtest. Vid behov kan de specifika mutationer som orsakar ATTTv-amyloidosis och AGel-amyloidosis utredas med gentest.

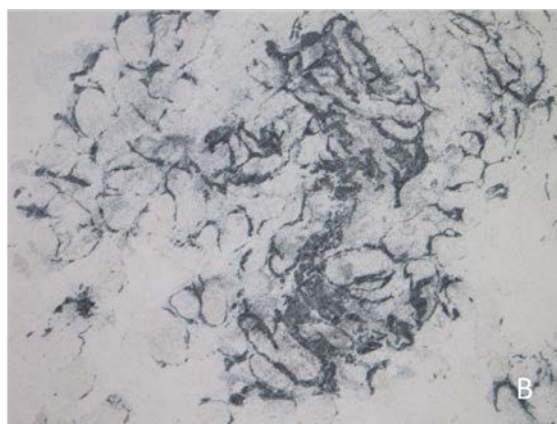
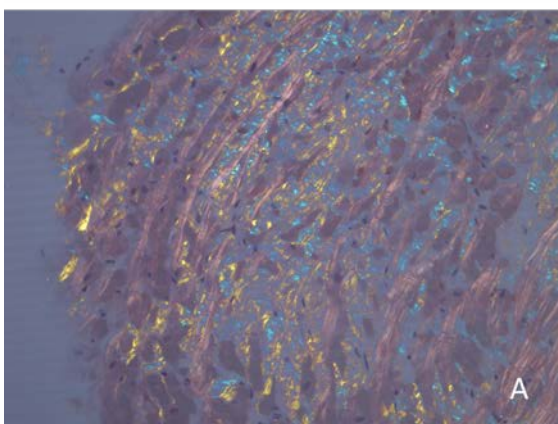
Hos patienter med hjärtamyloidosis kan man ofta påvisa höga koncentrationer av natriuretiska peptider (proBNP, BNP) och troponiner. Dessa har negativ prognostisk betydelse vid både AL- och ATTR-amyloidosis (17).

Biopsi

Även om många bilddiagnostiska undersökningar och blodprov kan bidra väsentligt till diagnostisering av amyloidosis, kräver en säker diagnos fortfarande mikroskopisk un-



Figur 4. 67-årig man med ATTRwt-amyloidosis i hjärtat. Skintigrafi (A) och SPECT/datortomografi (B) visar klart mer upptag av isotop i hjärtmuskeln än i skelettet. Som jämförelse ses negativa skintigrafi- (C) och SPECT-datortomografifynd (D) hos en patient där ATTR-amyloidosis hade uteslutits. Markör: ^{99m}Tc -HDMP. Bilder: Valtteri Uusitalo. SPECT=single-photon emission computed tomography



Figur 5. Hjärtbiopsi av 67-årig man med ATTRwt-amyloidosis. A) visar färgning med kongorött, som bekräftar amyloidfibriller, vilka i polariserat ljus uppvisar dubbelbrytning, som varierar från gulgrönt till blågrönt. B) visar typning av amyloid med immungoldmetoden. Positivitet för transtyretnantikroppar visualiseras med silverprecipitat, som framträder svarta. Typning med antikroppar mot immunglobulinernas kappa- och lambdakedjor samt mot amyloid A utföll negativt. I subkutisaspirat påträffades ingen amyloid. Bilder: Anne Räisänen-Sokolowski.

dersökning av vävnadsprov som har färgats med kongorött. Amyloidfibrillerna uppvisar en typisk ”äppelgrön” dubbelbrytning under polarisationsmikroskop. Efter att amyloidosdiagnosen har bekräftats ska amyloiden typas med immunhistokemiska metoder. Om det fortfarande råder oklarhet om typen av amyloid, rekommenderas masspektrometrisk undersökning för bestämning av prekursorproteinet. Typning av amyloidproteinet är av central betydelse för handläggning av patienten och ska sålunda alltid utföras (figur 5).

Den diagnostiska sensitiviteten av hjärtmuskelbiopsi för diagnostisering av hjärtamyloidos är så gott som hundra procentig. Även om hjärtmuskelbiopsi är guldstandard för diagnostisering av hjärtamyloidos är det möjligt att komma fram till diagnos, om amyloidos har kunnat påvisas i något annat organ och den kliniska bilden talar för hjärtamyloidos. Aspirationsbiopsi av underhudsfett har en sensitivitet på 70 procent för AL-amyloidos, 40–70 procent för ATTRv-amyloidos och knappt 20 procent för ATTRwt-amyloidos (18). Ett negativt aspirationsbiopsitest utesluter alltså inte amyloidos.

Behandling

Hörnstenarna i handläggningen av hjärtamyloidos är optimal behandling av både hjärtsymtomen och den underliggande orsaken. För att adekvat behandling av den underliggande sjukdomen ska kunna sättas igång och ha effekt är optimal kontroll av hjärtsymtom och eventuella symtom i andra organsystem, såsom njurar och nervsystem, av största betydelse.

Behandling av hjärtsymtomen

Eftersom inga randomiserade studier har utförts baserar sig rekommendationerna för behandling av hjärtsvikt vid hjärtamyloidos framför allt på erfarenhet (2–4). Diuretika är grundpelaren i behandlingen, i synnerhet loopdiuretika, som kan användas i kombination med en mineralkortikoidreceptorantagonist, såsom spironolakton. Användningen av diuretika begränsas emellertid ofta av ortostatisk hypotension till följd av autonom neuropati. Standardbehandling av hjärtsvikt med angiotensinkonvertasiahämmare och betablockerare leder ofta till hypotension och trötthet och tolereras därför illa av patienter med hjärtamyloidos. Små doser betablockerare kan tolereras av en del patienter men ska också de användas med försiktighet. Di-

gitalisglykosider och kalciumkanalblockerare anses relativt sett kontraindicerade.

Förmaksarytmier är vanliga vid hjärtamyloidos, men kan vara svåra att behandla eftersom patienterna tolererar varken betablockerare eller kalciumkanalblockerare väl. Amiodaron kan ha effekt och tolereras ofta också relativt väl. Kateterablation kan komma i fråga speciellt vid förmaksfladder, men vid förmaksflimmer är recidivrisken stor. Implanterbar defibrillator kan övervägas som sekundärprevention vid ventrikulära arytmier, men har inte visat sig påverka de höga mortalitetssiffrorna. Atrioventrikulära block och andra långsamma arytmier behandlas med pacemaker.

Hjärttransplantation kan övervägas för de patienter där amyloidos inte har orsakat andra svåra organmanifestationer och vars plasmacellsklon svarar på kemoterapi (19). I Finland har hjärttransplantation utförts på några patienter och resultaten har varit goda.

Behandling av den underliggande orsaken

Vid AL-amyloidos riktas behandlingen mot den underliggande plasmacellssjukdomen och valet av behandling bestäms av patientens riskprofil (20). Hos patienter med låg risk har man länge använt intensiv cytostatikabehandling i form av melfalan i hög dos följt av autolog stamcellstransplantation. Numera kombineras behandlingen med proteasomhämmaren bortezomib i utvalda fall (20). Hos patienter med intermediär eller hög risk ges kombinationsbehandling med cytostatika i kombination, som i allmänhet tolereras bättre än melfalan i hög dos. Vanligen används bortezomib och dexametason samt ofta också cyklofosfamid. Hos höriskpatienter inleds behandlingen ofta med låg dos eller ges läkemedlen inledningsvis sekventiellt. Den monoklonala CD38-antikroppen daratumumab, som används vid multipelt myelom, har i kombination med bortezomib, dexametason och cyklofosfamid visat sig ha god effekt också vid AL-amyloidos och har fått ökad användning hos patienter med intermediär eller hög risk (20).

Behandlingen av ATTR-amyloidos syftar till att minska produktionen av transtyrelin i levern eller att öka transtyrelinets stabilitet för att minska dess amyloidogenicitet. Vid ATTRv-amyloidos kan levertransplantation i ett tidigt skede av sjukdomen hindra uppkomsten av perifer neuropati och bromsa organdepositionen av amyloid. I utvalda fall av ATTRv-amyloidos i hjärtat kan kombinerad hjärt- och levertransplantation komma i fråga.

Under de senaste åren har två transtyre-
tinstabiliserande läkemedel, diflunisal och
tafamidis, rapporterats ha gynnsam effekt vid
ATTRv-amyloidosis. Diflunisal har visats minska
progressionen av polyneuropati (21). Också
patienter med ATTR-amyloidosis i hjärtat
förefaller att tolerera diflunisal väl även om
läkemedlet är förknippat med en risk för njur-
svikt och vätskeretention. Tafamidis hade i en
större placebokontrollerad studie gynnsam
effekt vid lindrig polyneuropati och minskade
mortaliteten och behovet av sjukhusvård samt
bromsade delvis upp försämringen av patien-
ternas fysiska kondition och livskvalitet (22).
Tafamidis stabiliserar både transtyretin av
vildtyp och muterat transtyretin och har visat
sig minska mortaliteten och antalet hjärtrela-
terade sjukhusvister för patienter med båda
formerna av ATTR-amyloidosis i hjärtat (23).

De senaste årens molekyllärgenetiska fram-
steg inom läkemedelsutvecklingen har resulter-
at i två alldeles nya preparat, som har godkänts
för behandling av ärftlig ATTR-amyloidosis med
lindrig eller medelsvår polyneuropati. Inoter-
sen, en antisenseoligonukleotid, och patirisa-
n, en dubbelsträngad liten interfererande
ribonukleinsyra, har båda en hämmande ef-
fekt på produktionen av transtyretin (24,25).
Inledande studier av inotersen och patirisan
har visat att båda dessa nya läkemedel har en
bromsande effekt också på progressionen av
ATTR-amyloidosis i hjärtat (26, 27). En inter-
nationell expertpanel har nyligen dragit upp
noggranna riktlinjer för hur patienter med
ATTR-amyloidosis i hjärtat ska följas upp efter
diagnos och under behandling (28).

Avslutning

På allmänläkarens mottagning är hjärtamy-
loidosis en ovanlig orsak till hjärtsvikt och det
är inte förvånande att sjukdomen fortfarande
sällan misstänks och därför upptäcks relativt
sent. Endast hos en av tusen patienter med
hjärtsvikt är nämligen orsaken amyloidosis.
Vid anamnesupptagning av en patient med
karpaltunnelsyndrom kan det vara motiverat
att fråga om eventuella hjärtsymtom, såsom
andnöd vid ansträngning, och vara vaksam
i fråga om extrakardiella manifestationer av
amyloidosis. Vid fynd av låga QRS-amplituder
på EKG bör alltid möjligheten av hjärtamy-
loidosis beaktas och ekokardiografi utföras.
Om en patient med hjärtsvikt inte tål beta-
blockerare kan orsaken vara hjärtamyloidosis.

Vid misstanke om hjärtamyloidosis rekom-
menderas utredningen ske på kardiologisk

eller internmedicinsk poliklinik och vid sär-
skild misstanke om AL-amyloidosis kommer
brådskande remiss till hematolog i fråga. För
kardiologen gäller det framför allt att hålla
möjligheten av hjärtamyloidosis i minnet vid ny-
upptäckt diastolisk hjärtsvikt, i synnerhet om
förtjockade kammarväggar och andra typiska
amyloidosisfynd kan påträffas. Vid säkerställd
diagnos ska behandlingen av hjärtsvikt opti-
meras samt rytmrubbningar övervakas och
behandlas. Den kardiologiska responsen på
behandlingen ska följas upp och hjärttrans-
plantation övervägas i utvalda fall.

*Tack till Minna Kylmälä för värdefulla synpunkter på
manuskriptet och bidrag till bildmaterialet, till Valtteri
Uusitalo för magnetkamera- och skintigrafibilderna
och till Anne Räisänen-Sokolowski för de histologiska
bilderna.*

Tom Pettersson

tom.pettersson@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387:2641–54.
2. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleveland Clin J Med* 2017;84 (Suppl. 1):12–26.
3. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *Trends Cardiovasc Treat* 2017.
4. Dahm CN, Comell RF, Lenihan DJ. Advances in treatment of cardiac amyloid. *Curr Treat Options Cardio Med* 2018;20:37.
5. Holkeri A, Pettersson T, Mustonen T, Holmström M, Atula S, Lehtonen J. Sydänamyloidosis. *Duodecim* 2019;135:2291–9.
6. Pettersson T, Lehtonen J. Sydänamyloidosis. *Sydänääni* 2019;30:155–60.
7. Linnér E, Pilebro B, Eldhagen P et al. Hjärtamyloidosis – nya möjligheter vid sjukdom med dålig prognos. *Läkartidningen* 2021;118:20138.
8. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020;27:217–222.
9. Kiuru-Enari S, Haltia M. Perinnöllinen gelsoliiniamyloidosis – 40 vuotta Meretojan tautia. *Duodecim* 2010;126:1162–71.
10. Quock TP, Yan T, Chang E et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real world study using US claims data. *Blood Adv* 2018;2:1046–53.
11. Maury P. Finländsk och svensk amyloidosis. *Fin Läkaresällsk Handl* 2008;168:52–6.
12. Castano, A, Narotsky DL, Hamid N et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2897–87.
13. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T et al. Senile systemic amyloidosis affects 25 % of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008;40:232–9.
14. Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1180–93.
15. Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799–806.
16. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554–68.

-
17. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751–7.
 18. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J* 2017;38:1905–8.
 19. Sousa M, Monohan G, Rajagalan N, Grigorian A. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fil Rev* 2017;22:317–27.
 20. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136:2620–7.
 21. Castano A, Hemke S, Alvarez J et al. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail* 2012;18:315–9.
 22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–16.
 23. Lamb YN. Tafamidis: a review in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21:113–21.
 24. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22–31.
 25. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11–21.
 26. Solomon SD, Adams D, Kristen A et al. Effect of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431–43.
 27. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid* 2020;27:52–8.
 28. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;doi:10.1002/ehf.2198.

Summary

Cardiac amyloidosis – improved diagnostics and new treatment possibilities

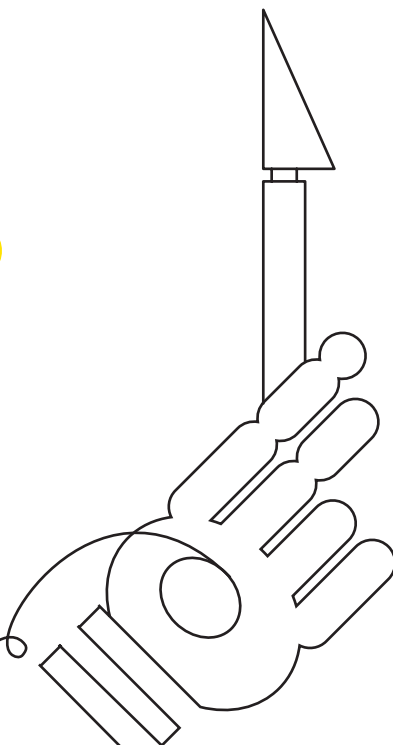
Cardiac amyloidosis, usually caused by immunoglobulin light chains (AL-amyloidosis) or either variant or wild-type transthyretin (ATTR-amyloidosis), is being increasingly recognized due to enhanced clinical awareness and developments in diagnostic imaging. Infiltration of amyloid in the cardiac muscle causes a restrictive cardiomyopathy. Low voltages on electrocardiography in the setting of increased left ventricular wall thickness is a classic feature. Magnetic resonance tomography and scintigraphy have much improved the diagnosis of cardiac amyloidosis and enable differentiation of ATTR amyloidosis from AL amyloidosis. The last years have seen significant advances in the treatment of both AL and ATTR amyloidosis.

VÄLKOMMEN

PÅ NÄTET
26 – 28.1.2022

INSPELNINGAR
FRAM TILL
13.2.2022

**ANMÄL DIG
NU!**



TEMAT
DIGITALISERINGEN
– DRAR LÄKARE OCH
PATIENT NYTTA AV
DEN?

3 DAGAR OCH
30 KURSER PÅ PLATS
ELLER INSPELADE.

ÖPPNING OCH
SMÅGRUPPSKURSER
ANSIKTE MOT
ANSIKTE.

UPPDATERA
DINA KUNSKAPER MED
NÅGRA FÅ KLICK!

läkardagarna

LÄÄKÄRIPÄIVÄT.FI

Med smidiga vårdstrukturer kunde finländsk hjärtvård bli ännu bättre

Markku S. Nieminen blev Finlands första professor i kardiologi år 1997 och har hela livet arbetat för ökad kunskap om hjärtat och dess sjukdomar. Under mer än fyra decennier har han sett modern kardiologi växa fram och vården förbättras dramatiskt.

– Men stela vårdstrukturer försämrar våra vårdresultat, säger han. Trots att akutvården fungerar bra är den efterföljande hjärtdödligheten högre i Finland än i Europa i genomsnitt.

Nieminen har både som läkare och forskare satt sin prägel på kardiologins utveckling i Finland.

Men det var slumpen som gjorde att han blev kardiolog, ja att han alls blev läkare, för den höst när han skulle börja studera hade han också en studieplats vid Tekniska högskolan. Att han sökte in till medicinska fakulteten berättade han inte ens för föräldrarna, osäker som han var om han skulle klara inträdesförhören. Han hade nämligen missat gymnasiet fysikundervisning under ett år som American Field Service-stipendiari i USA.

Antagen till medicinska fakulteten blev han ändå. I början av studierna halkade han sedan in på neurologisk grundforskning vid avdelningen för fysiologi, men det var tidigt 1970-tal och ekonomisk recession, som ledde till knappa resurser för universitetet. Hade hans handledare inte flyttat till Kuopio då, så hade han doktorerat på det, men nu fick han tänka om och kom att fokusera på hjärtat i stället.

– Hjärtat är en lämplig helhet, tänkte jag. Det är intressant.

Inspirerande lärare

En stor inspiratör blev Antti Eisalo, som själv var intresserad av högt blodtryck och kopplingen till hjärtinfarkt, vilket ledde till att Nieminen och en studiekamrat fick i uppgift att i sjukhusarkiv gräva fram data om den roll hypertension spelar vid dödlig hjärtinfarkt.

– Studien publicerades aldrig, för Eisalo var inte en skrivande person, men det framgick att mer än 50 procent av infarktpatienterna dog på sjukhus och en mycket stor del av fallen hade högt blodtryck.

Nu var Nieminen definitivt intresserad av kardiologi och när han sedan skulle välja ämne för doktorsavhandling gav professor Pentti Halonen honom två alternativ, renin-angiotensin-aldosteronsystemet, som reglerar kroppens blodtryck, eller ultraljudsundersökning av hjärtat. Första medicinska kliniken hade precis skaffat sin första ultraljudsmaskin.

– Jag valde ultraljud och började med egna studier. Med ultraljud kan man verkligen kartlägga hjärtinfarkter och på det doktorerade jag 1977. När resultaten publicerats blev jag inbjuden att hålla föredrag på den årliga, stora kardiologkongressen i USA, som den gången hölls i Atlanta, och det var rätt speciellt, för jag var ju fortfarande assistentläkare, mitt uppe i specialiseringen i inre medicin.

Dessutom blev han inbjuden till Rotterdam på tre månader år 1979. Rotterdam hade på den tiden kanske det mest välrenommerade kardiologacentret i Europa, med världsberömd professor Paul Hugenholtz som chef, och han var känd för progressiva idéer, säger Nieminen. – De hade bland annat världens första hjärtklinik med övervakning av infarktpatienter, och nu ville de se hur jag gjorde ultraljudsundersökningar.

Sedan bar det av till professor Eugene Braunwalds klinik vid Harvard i Boston på Fulbright-stipendium. Det blev livsavgörande. En av de första studier Nieminen gjorde där ingick senare i den första läroboken om hur ultraljud används i hjärtdiagnostik.

Tekniken öppnade helt nya möjligheter.

– Visst kunde man upptäcka infarkter på andra sätt, men det avgörande var att man med ultraljud både kunde konstatera storleken på en hjärtinfarkt,

omfattningen av hjärtsvikt och bedöma hur stor del av hjärtat som var oskadat.

Att använda ultraljudsundersökning för hjärtdiagnostik gav alltså en flygande start på karriären, som omfattat allt från bred forskning kring hjärtsvikt och infarkt till klinisk verksamhet och administration på hög nivå.

Men i forskningen blev han småningom tvungen att skifta fokus, för Hucs förnyade inte tillräckligt snabbt nödvändig apparatur. Den första större undersökningen kom sedan att gälla sambandet mellan munbakterier och ateroskleros.

– Jag hade märkt att mina infarktpatienter hade dåliga tänder och när Ville Valttonen och Pekka Saikku i sina studier såg att Chlamydia pneumoniae orsakar vaskulär inflammation, och på det sättet kanske leder till infarkt, väckte det internationellt intresse. Vi började ge patienter antibiotika efter infarkt och i forskningsupplägg för att se om man kunde förhindra nya infarkter.

Intresset för koronarsjukdom ledde också till flera läkemedelsundersökningar och vissa var internationella.

I en randomiserad dubbelblindad studie med 400 patienter utforskade hans grupp t.ex. om gemfibrozil kunde minska förkalkningen i koronarartärer. Angiografi utfördes före läkemedelsbehandlingen och efter ett, respektive tre år. Gruppen, med Mikko Syväne som här var primus motor, var en av de första som använde direkt visualisering och digital mätning. Man intresserade sig också för lipoproteinernas roll vid ateroskleros och hans forskningsgrupp har även deltagit i flera blodtrycksstudier.

Nieminen har dessutom lett undersökningar kring levosimendan vid akut

hjärtsvikt, handlett doktorander som forskat i myokardit, hjärttransplantation, arytmidiagnostik och behandling, plus att hjärtsviktgruppen ledde den europeiska Euroheart II-studien som kartlade vad som kännetecknar patienter med hjärtsvikt.

Stora framsteg

Nieminen påminner om hur mycket dödligheten i hjärtsjukdom minskat.

– Av alla som fick en hjärtinfarkt i början av 1980-talet dog 30 procent hemma och ytterligare 20 procent på sjukhus.

I dag ligger motsvarande sjukhusdödlighet kring 4 procent.

Utvecklingen har tagit många, stora steg. Den första finländska bypassoperationen utfördes 1970, den första ballongvidgningen 1984 och den första inhemska hjärttransplantation 1985.

Själv följde Nieminen utvecklingen intensivt. Han åkte flitigt på kongresser och deltog till exempel rätt tidigt i en kurs i ballongvidgning. Samtidigt fortsatte han med sina alltmer omfattande forskningsprojekt.

– När planer på finländska hjärttransplantationer började ta form ville eldsjälarna Severi Mattila och Ari Harjula sätta i gång så fort som möjligt, men man kan inte transplantera hjärtan förrän man kan göra hjärtbiopsier; de är avgörande framför allt för bedömningen av avstöttningsrisken. Men för det hade vi varken teknik eller kunskande, vilket jag påpekade för professor Heikki Frick. Det ledde till att jag sändes till Tyskland för att lära mig tekniken och när jag kom tillbaka började jag göra biopsier i samarbete med patologiska institutionen. Okej, nu kan vi ta itu med transplantationsproblematiken, sade jag när den första biopsin var gjord.

I dag behövs hjärtbiopsier inte på samma sätt. Nu används biomarkörer för samma ändamål, konstaterar han.

Valda transplantationspatienter

När hjärttransplantationerna väl kom i gång under ledning av professor Mattila, fungerade Markku S. Nieminen som teamets kardiolog och fortsatte med det i cirka 15 år.

– Jag valde patienterna och de första 200 som fick ett nytt hjärta kände jag personligen.

Men förberedelserna för den första transplantationen glömmar han aldrig, för de gav upphov till en mindre skandal och rätt kyliga relationer till sjukhusledningen.

– Vi hade övat ingreppet på två hjärndöda personer. Ett hjärta opererades ut från den ena och in på den andra. För



Markku S. Nieminen

det hade Helsingfors universitetscentral-sjukhus ledning gett klartecken, förutsatt att personernas familjer gav tillåtelse, vilket de gjorde.

Den rätt speciella försökstransplantationen lyckades också, men någon i personalen ringde Ilta-Sanomat och de offentliga kommentarerna efteråt var inte nådiga.

Transplantationerna kom ändå i gång. De 2–3 första var läkarna visserligen inte riktigt nöjda med.

– Operationen är inte så stor, men man ska behärska en hel del: hur ett donerat hjärta förvaras, när hjärtlungmaskin ska kopplas in, problematiken kring avstötning.

I början gjordes ett par tre hjärttransplantationer årligen, men 1998 var vi uppe i 34, konstaterar Nieminen. Därefter sjönk antalet på grund av organbrist och nu ligger de kring 15–25 per år.

Han har också varit med om att ge patienter konstgjorda hjärtan, som används i väntan på donationsorgan eller i livsförlängande vård, då patienten har en annan sjukdom som omöjliggör transplantation.

Nieminen minns fortfarande många som genomgått transplantation. Speciellt väl minns han en yngling på kanske 19 år, som han inte trodde skulle överleva.

– Jag var på väg på kongress till USA och stod vid hans säng innan jag åkte. Huden var marmorvit och han mådde väldigt dåligt. Jag tänkte att honom ser jag aldrig mer. Men medan jag var borta genomgick han transplantation som lyckades fint. Han låg kvar på intensivsen när jag återvände, men tillfrisknade. Senare studerade han teknik och var arbetsför i cirka 20 år.

Ett annat fint exempel är en man med medfött hjärtfel.

– Han hade genomgått tre stora hjärtoperationer. Jag hade katetriserat honom inför den sista och han hade varit stressad. Några år senare sade jag, att nu måste vi överväga transplantation, inget kan längre göras. Också den transplantationen gick bra och efteråt sade han, att han dittills inte vetat vad ett normalt liv är. Mannen, som var jurist, återvände till sin tjänst och levde i mer än 30 år till.

– Man kom många patienter ganska nära, säger Nieminen.

Finland har alltid uppvisat goda transplantationsresultat.

– Jag tror att det framför allt beror på att samhället är välorganiserat. Patien-

terna följer givna råd och går aktivt på kontroller. Vi tar väl hand om patienterna också efter transplantationerna.

Svår hjärtmuskelsjukdom

Hjärtproblem handlar oftast om störningar i hjärtats funktion. Nieminen liknar hjärtats pumpande vid motoreffekten på en bil. Ett friskt hjärta med normal funktion pumpar 5–15 liter blod i minuten, men hos en patient med en stor hjärtinfarkt ligger effekten kring 2–3 liter och det räcker inte för organfunktionerna. Sådana patienter får också problem med njurar, lever och lungor och blir verkligt sjuka.

Personer med hjärtmuskelsjukdom som leder till svår hjärtsvikt, så som hjärtinfarkter som skadat stora delar av hjärtat och medfödda hjärtfel kan

alltså behöva transplantation och för Nieminen gällde det att välja ut dem som förväntades få den största nyttan. Yngre, aktiva personer med barn ställdes längre fram i kön, medan den som hade alkoholproblem, kraftig övervikt eller var över 70 år inte togs med i programmet. Numera är åldersrestriktionen inte fullt lika strikt.

– Största delen av hjärtmuskelsjukdomarna är genetiska, konstaterar Nieminen. Hjärtsvikt verkar utlösas av virusinfektioner, men det finns patienter som trots tungt fysiskt arbete aldrig har märkt av sitt hjärtfel, förrän de besöker läkare på grund av en pågående infektion och man upptäcker att de har förstorat hjärta och hjärtsvikt.

När hjärttransplantationsprogrammet kommit i gång började Nieminen fokusera mera på forskningen.



Kamp kring kardiologin

År 1997 blev Markku S Nieminen Finlands första professor i kardiologi.

– På andra håll i världen hade kardiologi vid det laget redan länge varit en egen specialitet, men hos oss ville inremedicinerna ha kvar den som sub-specialitet.

Visserligen hade Heikki Frick, professor vid Helsingfors universitet 1981–94, tidigt sagt, att när han avgår bör hans inremedicinska professur omvandlas till kardiologiprofessur, och under omröstning i fakultetsrådet vann tanken gehör. Men efter Sovjetunionens fall år 1991, med stora negativa ekonomiska konsekvenser för Finland, lades nya tjänster vid Helsingfors universitet på is. I praktiken innebar det att Fricks professur slopades.

– Det här måste ordnas, sade Frick, och lyckades samla in pengar för en fem-årig heltidsprofessur. Jag sökte och fick den, när den lediganslogs år 1997. Under följande femårsperiod omvandlade universitetet den till deltidsprofessur, som jag skötte samtidigt med min överläkartjänst, men efter det blev professuren i kardiologi heltidsbefattning.

Nieminen, som sedan avgick som professor 2013, gläder sig åt att professuren har höjt kardiologins profil. Småningom fick också universitetssjukhusen i Uleåborg, Kuopio, Åbo och Tammerfors egna kardiologiprofessurer.

– Men lite av den gamla inställningen till oss lever kvar inom inre medicinen.

En orsak kan vara att många yngre läkare valde kardiologi när det blivit en egen specialitet. Intresset för övriga specialiteter minskade vid fakulteten, säger han.

Hjärt- och lungcentrum

Enkelt var det inte heller att grunda ett hjärt- och lungcentrum inom HUS.

– Jag har alltid gillat utveckling. Det är sorgligt att det finns så mycket förändringsmotstånd i samhället.

Själv har han ändå haft möjligheter att påverka utvecklingen, eftersom han länge verkat inom HUS administration. Han blev överläkare för HUS kardiologiska klinik 1997, därefter ansvarsområdesdirektör för jour och kardiologi. Direktör för HUS medicinska resultatenhet var han 2008–12 och slutligen sektordirektör för hjärt- och lungcentrum 2012–16.

Förberedelserna för det nya kompetenscentret startade han med att tillsätta en arbetsgrupp med representanter för alla berörda yrkesgrupper. Slutresultatet blev att hjärt- och lungvård kombinades. De har många beröringspunkter. Lösningen ansågs därför mest ändamålsenlig till slut och sådana center finns även utomlands på många håll.

– Processen tog ett par år, för finländska fackföreningar har stark ställning och många tycks anse att det bästa är att inte förändra någonting alls. Motståndet från magkirurgi var också stort, men till slut fick vi vad vi ville i fråga om intensivvård, bäddkapacitet och operationssalar.

Den största vinsten på sikt blev bättre samarbete mellan kardiologer, hjärtkirurger och andra hjärtspecialister, anser Nieminen. Inbesparingar blev det inte, men för en patient med hjärtproblem betyder det i dag direkt förpassning till den kardiologiska hjärtövervakningen CCU – avdelning för intensifierad övervakning av kroppsfunktioner vid akut hjärtsjukdom – och därmed omedelbar tillgång till ballongvidgning, operation och intensivvård om så krävs.

– Men det är alltid själva vården som avgör. Hur administrationen ser ut har sällan så stor betydelse. Här blev effekten framför allt ett bättre samarbete för patientens bästa, så ansträngningarna var mödan värda.

Nieminen förespråkar egentligen inte stora administrativa enheter.

– Om man slår ihop för många avdelningar och flyttar på läkare och sjukskötare, så uppstår det problem, för människor vill helst arbeta så att de känner att de tillhör ett team. Möblerar man om för mycket försvinner samhörigheten och det finns risk för att folk söker sig bort.

Han betonar också vikten av att ledningen behåller arbetet “på verkstadsgolvet”.

– Själv har jag alltid tyckt att en chef ska delta i patientarbete minst ett par dagar i veckan så att grundläggande färdigheter inte glöms bort.

Stela strukturer

När Markku S. Nieminen idag ser tillbaka på utvecklingen är han nöjd.

– Största problemet är det decentraliserade vårdssystemet. Patienter som åker in på sjukhus sköts fint av specialister,

men sedan sänds de tillbaka till sitt eget sjukhus eller till primärvården och där finns inte resurser för kontinuerlig uppföljning. Det syns i statistiken. Trots att akutvården fungerar är dödligheten i hjärt- och kärlsjukdom högre i Finland jämfört med Sverige och Europa i genomsnitt och orsaken är vårt stela hälsovårdssystem.

Specialiserad sjukvård och primärvård tävlar avundsjukt med varandra, menar Nieminen, vilket leder till att ett färdigbehandlat fall inte alltid följs upp på rätt sätt.

– Hjärtsvikt och rytmstörningar som kanske dyker upp först längre fram, och som primärvården inte har kompetens för, åtgärdas aldrig, och senare dödsfall beror ofta på att patienten har en obehandlad kranskärlssjukdom eller hjärtsvikt.

– Bättre samarbete blir dyrt, hävdas det, men det är egentligen ingen skillnad mellan läkarlönerna i specialiserad vård och primärvård. Effektiv vård vid rätt tidpunkt skulle gynna alla. Det är när vårdkedjorna inte fungerar som kostnaderna hopar sig.

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Cata Portin

Vem och vad?

Professor emeritus Markku S. Nieminen, född 6.12.1948 i Helsingfors.

Tilldelades Pohjola-priset år 2017 för en unik karriär.

Har publicerat över 450 vetenskapliga artiklar främst om hjärtsvikt och koronarsjukdom, varit redaktionsmedlem och faktagranskare i en lång rad vetenskapliga tidskrifter och mångårig styrelsemedlem bland annat i European Society of Cardiology, där han först uppmärksammades för handlingskraft, när han som nyvald kassör gjorde kongressverksamheten lönsam.

Familj: Hustru, sex barn, sex barnbarn.

Hobbyer: Golf, bridge, klassisk musik, historia – nu när det äntligen finns tid för sådant.

Sköter sitt hjärta: med hälsosam, fettsnål mat, motion och kolesterolmedicinering.

Motto: Respektera varje enskild patient.



Frida Gyllenberg

Helsingfors universitet
Medicinska fakulteten
Avdelningen för kvinnosjukdomar
och förlossningar,
doktorandprogrammet
i folkhälsovetenskap

Disputation 10.6.2020
Helsingfors universitet

Opponent Dan Apter,
VL-Medi Clinical Research Center

Handledare Oskari Heikinheimo,
Helsingfors universitet
Avdelningen för kvinnosjukdomar
och förlossningar

Långverkande reversibla preventivmedel kostnadsfritt: initiering, användarkarakteristika och aborter

Långverkande preventivmedel – spiral, p-stav och p-spruta – är de effektivaste preventionsmetoderna. De kräver ingen daglig insats av användaren och är därför lika effektiva i praktiken som i teorin. De här metoderna är säkra för kvinnor i alla åldrar, även för dem som är överviktiga. De höga startkostnaderna har ändå antagits stå i vägen för en mer utbredd användning.

I Vanda har alla kvinnor erhållit sitt första långverkande preventivmedel kostnadsfritt på stadens preventionsrådgivningar sedan 2013, och med den här doktorsavhandlingen undersöktes effekterna av preventionsprogrammet. Forskningen omfattar alla kvinnor i åldern 15–44 år som bodde i Vanda åren 2013–2014. Med data från stadens journalsystem identifierades de kvinnor som anlätade den kommunala preventionsrådgivningen och de som påbörjade en långverkande metod kostnadsfritt åren 2013–2014.

I det första delarbetet granskades faktorer som gör det sannolikt att en kvinna väljer en långverkande preventionsmetod när den erbjuds kostnadsfritt. I alla åldersgrupper var en tidigare förlossning den starkaste prediktorn. För kvinnor under 25 år ökade även en tidigare abort benägenheten att påbörja en långverkande metod. Övriga prediktorer var 20–24 års ålder, civilstånd gift och första besöket på preventionsrådgivningen.

I den andra delstudien jämfördes förekomsten av aborter under en två år lång uppföljningsperiod i två grupper: kvinnor som påbörjade en långverkande metod och kvinnor som använde

preventionsrådgivningens tjänster, men som inte påbörjade en långverkande metod. Båda grupperna jämfördes även med varsin åldersjusterad kontrollgrupp bestående av kvinnor i Vanda som inte använde preventionsrådgivningens tjänster. Förekomsten av abort var 80 procent lägre bland kvinnor som påbörjat en långverkande metod jämfört med kvinnor som inte påbörjat en sådan metod och 76 procent lägre än i den åldersjusterade kontrollgruppen.

I den tredje delstudien analyserades det hur initieringstalet av de långverkande preventivmedlen och aborttalet hade förändrats på befolkningsnivå efter att preventionsprogrammet inleddes i januari 2013. Antalet påbörjade långverkande metoder nästan fyrdubblades bland 15–19-åringar och fördubblades bland kvinnor i de övriga åldersgrupperna. Förekomsten av aborter i Vanda minskade signifikant: med 36 procent bland kvinnor i åldern 15–19 år och med 14 procent bland kvinnor i åldern 20–24 år. För 25–44-åriga kvinnor var skillnaden inte statistiskt signifikant. Genom en jämförelse av kostnaderna för påbörjade metoder med den uppskattade besparingen till följd av lägre antal aborter visade en analys av de direkta kostnaderna att den nya förmånen var kostnadseffektiv hos kvinnor under 25 år.

Den här avhandlingen visar att speciellt kvinnor med tidigare förlossningar eller aborter började använda långverkande preventivmedel när de erbjöds kostnadsfritt. Därutöver var behovet av abort betydligt lägre hos de kvinnor som inlett en långverkande metod. Antalet aborter sjönk inom befolkningen efter att den nya förmånen infördes. Att erbjuda långverkande preventivmedel kostnadsfritt visade sig vara kostnadseffektivt bland kvinnor under 25 år.



Oscar Holmström

Helsingfors universitet
Institutet för molekylärmedicin
i Finland (FIMM)

Disputation 04.09.2020
Helsingfors universitet

Opponent: Ewert Bengtsson
Uppsala universitet, Sverige

Handledare: Johan Lundin
och Nina Linder
Helsingfors universitet

Patientnära diagnostik med digital mikroskopi och artificiell intelligens

Bristande tillgång till mikroskopisk diagnostik är ett signifikant problem som i många områden resulterar i underdiagnostik av ett flertal vanliga och behandlingsbara sjukdomar. Problemet är störst i resurssvaga länder med avsaknad av medicinskt utbildad personal och laboratorieinfrastruktur. I exempelvis många afrikanska länder finns det i medeltal färre än en patolog per en miljon invånare, vilket kraftigt begränsar diagnostiken av exempelvis cancer- och infektionssjukdomar.

Modern medicinsk bildanalys, som analys av prover med artificiell intelligens (AI), har visat potential bland annat för att effektivisera traditionell mikroskopisk diagnostik. Digital diagnostik har länge begränsats av kraven på tillgång till välutrustade laboratorier med avancerade instrument. Under det senaste decenniet har tekniska framsteg möjliggjort utvecklingen av instrument som potentiellt lämpar sig för digitalisering av biologiska prov även utanför laboratorier. Användningen av patientnära (point-of-care) digital mikroskopi möjliggör således även tillämpningen av moderna digitala metoder, som provanalys med AI, även utanför laboratoriemiljöer där det potentiella behovet oftast är störst.

Målet med avhandlingsarbetet var att undersöka hur patientnära digital mikroskopi kombinerad med digital bildanalys och AI kan tillämpas för att effektivisera rutinmässig mikroskopisk diagnostik av vanliga sjukdomar. Inom arbetet studeras flera potentiella användningsområden för teknikerna, med tyngdpunkt på potentiella användningsområden i lågresursmiljöer. Avhandlingsarbetet är uppdelat i delarbeten inom vilka vi beskriver, implementerar och utvärderar olika metoder för digitalisering av mikroskopiska prover samt analys av proverna både manuellt och med digitala algorit-

mer. I studierna undersöker vi hur teknikerna lämpar sig för användning inom bland annat onkologisk vävnadspatologi (bestämning av hormonreceptorstatus), analys av intraoperativa vävnadsprover (detektion av metastaser i fryssnitt), analys av cytologiska cellprover (AI-baserad analys av gynekologiska cellprover) samt diagnostik av de vanligaste tropiska parasitsjukdomarna (neglected tropical diseases).

Resultaten från studierna visar hur digitalisering av mikroskopiska prover är möjlig med miniatyriserade, bärbara digitala mikroskop med en tillräcklig bildkvalitet för medicinsk diagnostik. Vidare demonstrerar forskningen hur själva provanalysen kan effektiviseras med digital bildanalys och AI på flera sätt, exempelvis genom att automatiskt upptäcka cancerceller och premaligna cellförändringar i proverna, identifiera parasiter för diagnostik av tropiska infektionssjukdomar och kvantifiera cellfärgningar för profilering av tumörer. Vi visar även hur användningen av mobila datanätverk (4G) möjliggör att tekniken relativt enkelt kan installeras och användas i praktiken i avlägset belägna områden i Kenya och Tanzania.

Sammanfattningsvis visar resultaten från avhandlingsarbetet att digital mikroskopi med AI kan användas för diagnostik av ett flertal vanliga sjukdomar, och således har potential att förbättra mikroskopisk diagnostik, särskilt i områden med brist på medicinsk personal och laboratorier. Den digitala diagnostiken har utvecklats snabbt under de senaste åren, men den tillämpas fortfarande huvudsakligen för användning i högresursområden. Resultaten här är betydande tidiga steg i utvecklingen av metoder som även är användbara i områden utan tillgång till avancerad laboratorieinfrastruktur. Metoderna beskrivna här lämpar sig vidare sannolikt också för diagnostik av flera andra sjukdomar, där diagnostiken för tillfället baserar sig på ljusmikroskopi, vilket skapar viktiga (och intressanta) möjligheter för fortsatt forskning.

IN MEMORIAM



Carin Olin-Lamberg
25.2.1924–11.6.2021

Carin Anita Emilia Olin-Lamberg avled den 11 juni 2021 i en ålder av 97 år. Hon var född i Helsingfors som dotter till med.l.c. Johannes Olin och med.l.c. Hanna Galetski-Olin.

Fadern var specialist i inre medicin och fram till sin död 1947 överläkare på Diakonissanstaltens sjukhus, där familjen också hade sitt hem. Modern var specialist i ögonsjukdomar och hade fått en del av sin utbildning i Tyskland. Hon var Finlands första kvinnliga ögonläkare, en banbrytare på sin tid. Carin följde i sin mors fotspår och blev specialist i oftalmologi 1957. Hon arbetade till en början tillsammans med sin mor på hennes privatmottagning och tog över den helt och hållet i början av 1960-talet. I början av 1970-talet flyttade Carin sin mottagning till Eira sjukhus. Därtill tog hon emot patienter på läkarstationen Medix i Grankulla. Hon var också specialistläkare vid Statens yrkesskola för blinda 1953–1959 och för personalen på Oy Nokia Ab 1957–1986, Oy Wärtsilä Ab 1966–1989 och Oy Stockmann Ab 1970–1989. Carin var en mycket omtyckt, hängiven och skarp ögonläkare, och hon tyckte mycket om alla sina patienter. Hon slutade som privatläkare när hon fyllde 80 år.

Carin gifte sig 1947 med sin kurskamrat Bror-Axel (Atte) Lamberg och fick dottern Christel 1949. Atte Lamberg var inremedicinare och utnämndes 1971 till extraordinarie professor i endokrinologi vid Helsingfors universitet. Han avled 2014 i en ålder av 91 år. Christel Lamberg-Allardt doktorerade i näringslära med forskning inriktad främst på D-vitamin, och hon erhöll sedermera professorstitel.

Carins make Atte var sin tids främsta tyreoidaeforskare i Norden och en av grundarna av Medicinska Forskningsinstitutet Minerva i Helsingfors 1959. Det var många unga läkare och biokemister som kom att arbeta i Attes forskargrupp. De lärde känna paret Lamberg även som privatpersoner då gruppmöten ofta hölls i parets villa i Grankulla, och tidvis även i sommarvillan i Porkkala. Vänskapen

med de äldsta eleverna varade livet ut. Carin var en utmärkt värdinna och kock, vars kulinariska läckerheter vänkretsen ofta fick njuta av.

Carin var speciellt intresserad av anti-kviteter och trädgårdsodling, intressen hon fått från sina föräldrar och som gått vidare till följande generationer. Carins och Attes kulturintressen var många: musik, opera, bildkonst, litteratur och historia. Under Attes långa tid som aktiv forskare gjorde paret Lamberg ett stort antal resor till olika kongresser främst i Europa. På 1950- och 1960-talen reste de med familjen i en liten Volkswagen kupébil. Dessa resor räckte ofta flera veckor. Senare gjordes resorna oftast med flyg. Den första månadslånga resan gick 1957 till Sankt Gallen i Schweiz, där Carin gick en utbildning i ortopsi vid ögonklinikerna och Atte träffade sina kolleger.

Carin och Atte hade ett stort globalt nätverk av vänner. Och de höll kontakt med sina vänner ännu långt efter pensioneringen. Ett alldeles speciellt intresse hade de för staden Rom, som de besökte varje år under en stor del av livet. Resorna till Rom – inklusive de många äventyrliga bilfärderna genom Europa ofta ända till Italien – är väldokumenterade i Attes memoar "Minnen" i tre delar, samt i boken "Krokusen på Monte Mario – Campus Martius i Rom under medeltiden".

Släktforskning var för Carin och Atte ett gemensamt intresse, som de gick in för helhjärtat efter pensioneringen. De sammanställde och publicerade närmare tio släktutredningar av olika släktgrenar och arbetet förde dem bland annat till arkiv i Stockholm. Carin och Atte levde ett långt gemensamt liv, som präglades av ömsesidig respekt. De kompletterade varandra med humor och kärlek. De som önskar mer information om den färgstarka och temperamentsfulla Carin hänvisas till Mardy Lindqvists intervju med paret Lamberg i Finska Läkarsällskapets Handlingar Årgång 170 Nr 1–2, 2010.

Kristian Liewendahl Gustav Wägar



Bengt I. Lindskog
11.04.1929–20.11.2021

Sällskapet utländske ledamot, professor emeritus Bengt Ivar Lindskog, avled den 20 november 2021. Dödsorsaken var pankreascancer. Han föddes i Karlskrona. Fadern, kirurgen och marinsläkaren Algot Lindskog, hade som medicine kandidat varit läkare vid Sveriges Röda Kors ambulans. Sonen Bengt skrev nyligen en utförlig historik över ambulansen, en uppgift som inte var helt lätt emedan den ännu visade sig vara politiskt känslig i både Sverige och Finland.

Bengt I. Lindskog gifte sig 1955 med språkläraren, filosofie magister Gunvor Strand, som avled den 16 februari 2020. De fick fyra barn och tio barnbarn.

Efter läkarexamen studerade Bengt historia vid Lunds universitet, och medicinens historia förblev ett av hans huvudintressen. Han gav allmänna föreläsningar vid universitetet om detta ämne åren 1963–1971. Enligt hans egna ord blev kirurgi ett mellanstick i hans karriär; men efter specialistutbildning vid Malmö allmänna sjukhus disputerade han för doktorsgraden 1970 med en avhandling om postoperativt kvarblivande gallstenar och blev docent i kirurgi följande år. Han var initiativtagare till Sydsvenska medicinska sällskapet i Lund och organiserade dess medicinhistoriska museum. Samtidigt var han företagsläkare i Lund.

1988 kallades han till professuren i medicinens historia vid Köpenhamns universitet - den förste professorn i ämnet vid detta gamla lärosäte. I ämbetet ingick att vara chef för universitetets medicinhistoriska museum, "Medical Museion", i ett magnifikt hus byggt 1787 i Köpenhamns klassiska centrum, som till 1842 hyste Danmarks kirurgiska akademi. Det var en oförglömlig upplevelse att få gå igenom detta museum med Bengt som ciceron.

Bengt införde en årsskrift för museet och ledde flera doktorsavhandlingar. Vidare var han styrelsemedlem och president i flera europeiska och internationella medicinhistoriska sällskap. Ett av hans många internationella initiativ var att grunda det europeiska sällskapet för medicinens historia, och han valdes till ledamot i Royal Society of Medicine i London. Han gavs bland annat hedersuppgift att representera Köpenhamns universitet i Rom vid påvens beatifikation av den danske anatomen och bi-

skopen Nicolas Steno (Niels Steensen, död 1775).

Sitt andra stora intresse, medicinens språk, speciellt svensk terminologi, inledde Lindskog som medicinsk sakkunnig för Svenska Akademiens ordbok åren 1971–2002. Han var en självskriven medlem av Svenska Läkaresällskapet kommitté för medicinsk språkvård, och under ett år dess ordförande, och var med om att föreslå och motivera principerna för svenska termer och svensk ortografi för sjukvård och medicin.

Lindskog är i Norden välkänd för sin gärning som författare av storverket Medicinsk terminologi, som är både uppslagsverk och ordbok. Det har nu utkommit i över 40 år, i sju reviderade upplagor, och har med rätta utpekats som riksläkare för medicinsk svenska. Utgivningen började i en tid då engelskan slutgiltigt hade tagit över latinets roll som lingua franca i medicinsk text, ofta utan sinne för att behålla termernas härledning och betydelse. Den borde finnas vid alla medicinska centra och officiella institutioner i det tvåspråkiga Finland, där de i grundlagen föreskrivas svenska termerna inte sällan förvanskas eller utelämnas. För den svenska medicinska terminologin i Finland är boken ett livsvillkor.

1991 instiftades på initiativ av kolleger och vänner Stiftelsen Bengt I. Lindskogs forsknings- och prisfond. Den förvaltas av Svenska Läkaresällskapet och delar vart annat år ut ett pris för insatser inom medicinsk språkvård. Det har nyligen utdelats 14:e gången. Mottagarna är spridda över hela Norden.

Bengt Lindskog var en klok och i bästa bemärkelse högt bildad man, och det var ett privilegium att få samarbeta med honom. Han bar sina framgångar med anspråkslöshet och humor. Den som läser hans livsbeskrivning imponeras av att han fick tid till samvaro med kolleger och vänner och att ha omsorg om dem. Sin sista sjukdom bar Bengt med lugn, och med tacksamhet för vad livet gett honom. Hans gärning är ovanligt hållbar, och hans minne lever särskilt starkt hos var och en av oss som eftersträvar ett klart uttryckssätt på svenska inom sjukvård och läkarskap.

Peter Wahlberg

FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS FORSKNINGSUNDERSTÖD 2021

På grund av ett par fel i den lista som ingick i nr 1/2021 publiceras här en korrigerad version.

Forskare som ej doktorerat

.....

ML Adam Alexandersson 9 000

Virusinfektioner och immunologisk rekonstitution efter allogen stamcellstransplantation hos barn.

ML Matias Autio 6 000

Den kliniska betydelsen av tumörceller-
nas mikroomgivning i diffust storcelligt
B-cellslymfom

ML Heidi Maria Avellan-Hietanen 6 000

Positiv övertrycks (PAP) vård för vuxna
sömnapnépatienter, från PAP-initiation
till uppföljning
Aktuella delarbetet: Problem med CPAP-
vård hos över.70 åriga patienter

ML Oscar Brück 9 000

Immunologiska fenotyper hos MDS-
patienter

ML Charlotta Gustafsson 4 000

Operationsmetoders inverkan på talet
hos patienter med gomspalt.

ML Theresa Höglund 20 250

Skapande av modell och digital analys
av handledens kinematik med 4-dimen-
sionell konstråledator-tomografi (CBCT)

MK Rikhard Erik Mikael Ihamuotila 11 250

Mekanismerna bakom minskad dödlig-
het hos spädbarn med azitromycin mas-
sadministreringsprogram i låginkomst-
länder.

ML Katarina Elisabeth Johansson 4 000

Bilddiagnostik i pankreastumörer och
bilddiagnostikens betydelse i utvärde-
ring av kirurgiska komplikationer efter
pankreasoperationer

ML Emma Kotisalmi 4 000

Resultat av vården av astma i Finland –
biologiska läkemedel, det digitala vård-
programmet och äldre astmatiker

ML Linnea Kroneld 6 000

Sömn och PCOS - Obstruktiv sömn-
apné och polycystiskt ovarialsyndrom

MK Helena Lapatto 5 100

NAD+ och sirtuinmetabolism vid obesi-
tet: karakterisering av NAD+ och sirtu-
inmetabolism i fettvävnad och i skelett-
muskel i BMI-diskordanta monozygo-
tiska tvillingar

MK Harry Ljungqvist 5 100

Anestesi och intubation inom prehospita-
l akutsjukvård

ML Anna Nikula 4 000

Smärtlindrande och lugnande medici-
nering inför procedurer på barnakuten.

MK Hely Ollila 5 100

Mikromiljön av mesoteliom i lungsäck-
en: nya prognostiska faktorer och läke-
medelsmål

ML Anna Pankakoski 6 000

Prevalens, riskfaktorer och komorbidi-
teter för autoimmuna blådermatoser

ML Jonatan Mikael Panula 6 000

Riskfaktorer för ogynnsamma utfall ef-
ter en psykotisk episod

MK Mirjam Saarinen 3 400

Kirurgisk maskulinisering av bröstkor-
gen – Faktorer som påverkar vårdkva-
liteten, patienternas livskvalitet och till-
fredsställelse med estetiska resultatet

MK Matias Sauli Akseli Seppälä 5 100

Betydelsen av arbetsrelaterat sittande vid
typ 1-diabetes

ML Marika Smeds 9.000

Långtidsprognos, behandlingens kost-
nadseffektivitet och prognosmodeller
för patienter som vårdats på en inten-
sivvårdsavdelning för spontan hjärn-
blödning

MK Patrik Sebastian Smidtslund 5 100

Prognosen efter första hjärtinfarkten vid
typ 1-diabetes

ML Sara Storvall 22 500

Egenskaper hos bisköldkörtelkarcinom
och atypiska adenom - karakterisering
av tumörgrupper och utveckling av di-
agnostik

ML John Joakim Söderholm 15 750

Remission, relaps och suicidalitet vid tre
typer av depression – en prospektiv ko-
hortstudie

ML Reetta Tuominen 6 000

Delning i magmuskler efter graviditet på
epidemiologisk och kirurgisk väg

MK Anni Ylinen 5 100

Multimorbiditet vid typ 1-diabetes

Doktorandstipendium

Prof. Leif C. Andersson 22 500

Karakterisering av sällsynta tumörer och deras cytostatikabehandling
Doktorand MK Klaus Fagerstedt

Prof. Sture Andersson 27 000

Transplantation av maternalt tarmmikrobiom till nyfödda
Doktorand ML Noora Carpen

Doc. Camilla Böckelman 11 250

Molekylär subtypning av kolorektal cancer som ett verktyg för prognostisering
Doktorand ML Jussi Kasurinen

Prof. Tom Ove Böhling 27 000

Merkelcellskarcinoms ursprung och dess betydelse för tumörens heterogenitet samt klinisk bild
Doktorand ML Benjamin Sundqvist

Prof. Kari Eklund 9 000

Genetiska faktorer inom hematologiska och reumatiska sjukdomar – från gener till behandlingar
Doktorand ML Kristiina Silventoinen

Prof. Vineta Fellman 27 000

Genterapi i en musmodell med funktionsbrist i andningskedjans komplex III
Doktorand M.Sci Rishi Banerjee

Prof. Carl G Gahmberg 27 000

Reglering av LFA-1-leukocytintegritet genom T-celler och kemokinreceptorerna
Doktorand FM Sudarshan Madhavan

Doc. Daniel Gordin 22 500

Artärstelhet och variabilitet i HbA1c som kardiovaskulära riskfaktorer vid typ 1-diabetes
Doktorand ML Anniina Tynjälä

Prof. Per-Henrik Groop 27 000

Det naturliga förloppet av diabetisk nefropati och retinopati bland patienter med typ 1-diabetes
Doktorand ML Fanny Jansson Sigfrids

Prof. Caj Haglund 15 750

Prognostiska faktorer vid papillärt sköldkörtelkarcinom
Doktorand ML Sebastian Stenman

Prof. Caj Haglund 11 250

Cancer och inflammation
Doktorand ML Ines Beilmann-Lehtonen

MD Pirinen Jani 6 000

Studier om fysiologiska fynd och utlösande faktorer bakom kryptogen hjärninfarkt hos unga vuxna
Doktorand ML Lauri Tulkki

Prof. Eija Kalso 6 000

Opioidtolerans, hyperalgesi och det glymfatiska systemet
Doktorand OL Kim Blomqvist

Prof. Eija Kalso 20 250

Könsspecifika mekanismer för neuropatisk smärta och opioiders verkningar
Doktorand ML Fredrik Ahlström

Prof. Juha Kere 27 000

Proteomik av det tidiga embryot
Doktorand FM Lisa Gawrylski

Doc. Pauliina Kronqvist 5 100

Prognostiska faktorer vid aggressiv bröstcancer
Doktorand MK Hilda Vihervuori

Doc Nina Lindfors 5 100

Karaktärisering av ett nytt bioaktivt glas med antibakteriella egenskaper för vården av kritiska bendefekter
Doktorand Med.stud, Elin Eriksson

MKD Erik Litonius 13 500

Artärblodets syrehalts effekt på hjärnans syrsättning, inflammationsrespons och reperfusionsskada vid hjärtstillestånd och svår blodcirkulationssvikt
Doktorand ML Jaana Humaloja

Doc. Kaj Metsärinne 13 500

CKD-MBD (kronisk njursvikt - metabolisk bensjukdom); utvecklandet av diagnostiken med ¹⁸F-PET-DT i jämförelse med benbiopsi i olika patientgrupper
Doktorand ML Louise Aaltonen

Doc. Yrjänä Nietosvaara 9 000

Estetiska resultat efter operativ behandling av medfödda handmissbildningar
Doktorand ML Noora Nietosvaara

Doc. Yrjänä Nietosvaara 4 000

Obstetrisk plexus brachialis-skada
Doktorand ML Petra Grahm

MD Enni Sanmark 13 500

Förekomsten av covid-19-infektion och effektmått hos hälsovårdspersonal jämfört med befolkningen i övrigt
Doktorand ML Ida Aulanko

Doc. Taisto Sarkola 20 250

Utveckling av artärer och hjärta vid störd fostertillväxt
Doktorand ML Rasmus Olander

MD Sirkku Setänen 13 500

Neurokognitiv funktionsförmåga och hjärnabbildningsfynd hos för tidigt födda barn vid 11 och 13 års ålder
Doktorand ML Karoliina Uusitalo

Prof. Markus Skrifvars 13 500

Bruket av biomarkörer för prognosbedömning av patienter efter hjärtstillestånd och hjärt-lungräddning
Doktorand ML Lauri Wihersaari

Doc. Lena Thorn 13 500

Betydelsen tidiga volymetriska förändringar av hjärnan för personer med typ 1-diabetes
Doktorand ML Torbjörn Claesson

Doc. Lena Thorn 13 500

Betydelsen av blodtryck och diabetesretinopati för cerebral småkärlssjukdom vid typ 1-diabetes
Doktorand ML Marika Eriksson

Doc. Kristian Wahlbeck 13 500

Hur påverkar sociala determinanter den psykiska hälsan i utsatta grupper?
Doktorand Mag. Johanna Cresswell-Smith

Yngre forskare (som doktorerat för högst 5 år sedan)

MD Kethe Hermunen 8 500

Pilonidalsinus – moderna behandlingsmetoder med fokus på miniinvasiva behandlingsmetoder

MKD Janina Kaislasuo 7 500

Immunologi och mikrobiomet vid tidig graviditet

ML Petra Loid 15 000

Genetiska och kliniska faktorer vid tidig debut av svår barnfetma

MD Johanna Melin 7 500

Fertilitetsrådgivning för kvinnor som insjuknat i cancer

MD Jani Pirinen 7 500

Hjärtdiagnostiska utredningar vid kryptogen hjärninfarkt i ung ålder

MD Tuukka Puolakka 10 000

Identifiering av patient med akut neurologisk sjukdom utanför sjukhuset – det första steget för en framgångsrik vårdkedja

Doc. Rahul Raj 40 000

BREiN: Brain Injury Evidence in Neurosurgery

MK Saku Sami 27 500

Bisfosfonater som primär- och sekundärprevention hos män: en systematisk översikt och metaanalys

MD Enni Sanmark 10 000

Inverkan av covid-19-epidemin på hälsovårdspersonalens hälsa och välfärd

MD Johnny Sundholm 7 500

Icke-invasivt högresolutionsultraljud för utredning av vaskulär struktur och patologi

Äldre forskare

Prof. Sture Andersson 15 000

6-års uppföljning av projektet D-vitamin intervention i spädbarnsåldern (VIDI-2)

Prof. Tom Ove Böhling 25 000

Fosfodiesteras-3A som mål för behandling av liposarkom

Prof. Olli Carpén 35 000

Nya verktyg för upptäckt av biomarkörer vid ovarialcancer

Doc. Ove Eriksson-Rosenberg 20 000

Molekylära mekanismer för den mitokondriala tumörsuppressorn LACTB

Prof. Vineta Fellman 35 000

Sjukdomsmekanismer och genterapi vid funktionsbrist i andningskedjans komplex III – experimentella studier i en musmodell för GRACILE syndromet

Prof. Patrik Finne 20 000

Aktiv uremibehandling – hur dialysmodalitet påverkar patientens överlevnad och risk för komplikationer

Prof. Carl G Gahmberg 40 000

Interaktion mellan hemoglobin och alfaD-integrin reglerar cancercellers tillväxt vid hypoxi

Doc. Maria Gardberg 15 000

Genfusionen EWSR1-CREM: funktion och användbarhet för behandling av cancer

Doc. Daniel Gordin 20 000

Hypoxins roll vid diabetisk njur- samt kronisk njursjukdom - en enande teori

Prof. Per-Henrik Groop 33 000

Finkarakterisering av diabetisk njursjukdom med hjälp av genetik och metabolismik – FinnDiane-studien (the Finnish Diabetic Nephropathy Study)

Prof. Caj Haglund 40 000

Nya cancermarkörer – evaluering av kliniska användbarheten i gastrointestinala tumörer

Prof. Mika Harju 15 000

Optimering av glaukombehandlingen

Prof. Markku Heikinheimo 20 000

Precisionsonkologi inom behandling av hepatoblastom

MD Ville Holmberg 10 000

Infektioner hos invandrare – multiresistenta bakterier och covid-19

Prof. Eero Kajantie 15 000

Prematurt födda barn och vuxna i hög- och låginkomstländer

Prof. Eija Kalso 42 000

Cirkadisk reglering av neuroinflammation vid neuropatisk smärta, ångest och sömn

MD Susann Karlberg 7 500

Mulibrey-nanism - fenotyp och patofysiologi

MD Nina Kaseva 7 500

Prematuritet och kardiovaskulära riskfaktorer i vuxenåldern – en syskonstudie

Prof. Mikael Knip 33 000

Interaktioner mellan cirkulerande immunceller och tarmmikrobiota vid uppkomsten av typ 1-diabetes hos barn

Doc. Jyrki Kukkonen 10 000

Utveckling av orexinreceptoraktiverande läkemedel

Prof. Hannele Laivuori 20 000

Genetisk och senare sjukdomsrisk för preeklamps

Prof. Anna-Elina Lehesjoki 15 000

Sjukdomsmekanismerna vid progressiv myoklonusepilepsi – rollen av cystatin B som epigenetisk modifierare

Prof. Ilmo Leivo 20 000

Nya generationens diagnostiska och prognostiska biomarkörer vid huvud- och halscancer

Doc. Nina Lindfors 25 000

Karaktärisering av ett nytt bioaktivt glaskimplantat för behandling av kritiska bedefekter

Prof. Dan Lindholm 25 000

Proteinkemiska studier av CNPY2 i modeller för ER stress och i knockoutmöss.

MKD Erik Litonius 25 000

Optimering av ventilation under och efter återupplivning från hjärtstillestånd

Prof. Johan Lundin 25 000

Patientnära diagnostik med mobil digital mikroskopi och bildbaserad artificiell intelligens

Prof. Leirisalo-Repo Marjatta 10 000

Etiologi, behandling, livskvalitet, prognos, inflammatoriska mekanismer och prognostiska faktorer vid inflammatoriska ledsjukdomar

Doc. Kaj Metsärinne 10 000

CADKID (Chronic Arterial Disease in KIDney patients) (<http://www.ClinicalTrials.gov>, NCT04223726)

Kronisk artärsjukdom, livskvalitet och mortalitet hos patienter med svår njursvikt.

Prof. Antti Mäkitie 15 000

Registerbaserad utvärdering av diagnostiska markörer och alternativa behandlingsprinciper vid cancer och andra sällsynta tumörer i huvud- och halsregionen

Doc. Dan Nordström 20 000

NORD-STAR studien - En nordisk, randomiserad, multicenter, enkelblindad fas fyra-studie för patienter med reumatoid artrit (RA) med fyra behandlingskombinationer samt två nedtrappningsalternativ

Prof. Pertti Panula 25 000

Narkolepsi: hypokretin och histamin som väsentliga transmittorer

Prof. Tiina Paunio 30 000

Kognitiv beteendeterapi för sömnlöshet vid schizofreni

Prof. Ari Ristimäki 10 000

Glykanprofilering av den mikrosatellitinstabila subgruppen av kolorektal cancer

Doc. Taisto Sarkola 15 000

Kardiovaskulär sjukdom hos barn och unga

Prof. Markus Skrifvars 45 000

EPO-TRAUMA – Bruk av erytropoetin (EPO) hos patienter med multipla traumatiska skador som vårdas på intensivvårdsavdelning

Prof. Leif Andre Sourander 28 000

Kraftfamiljer i Finland – tidigt, familjecenrerat ingripande av barns mentala problem

Doc. Tarja Stenberg 10 000

Immunreaktioner i samband med sömn begränsning: mikroglias roll

Doc. Lena Thorn 20 000

Åldrandets inverkan på personer med typ 1-diabetes

Doc. Tiinamaija Tuomi 15 000

Heterogeniteten av diabetes: hur ärftliga mutationer och varianter påverkar insulinsekretion vid typ 1-, Typ 2- och monogen diabetes

Prof. Bjarne Udd 30 000

Multisystemproteinopati (MSP) – molekylärbiologisk relevans för vakuolära myopatier

Doc. Carina Wallgren-Pettersson 20 000

Nemalinmyopati och liknande sjukdomar: molekylärgenetisk diagnostik, patogenetiska mekanismer och förberedande arbete för experimentella och kliniska behandlingsstudier

Doc. Fredrik Åberg 25 000

Fibrosmarkörer och riskbedömning för kronisk leversjukdom i befolkningen

Doc. Pia Österlund 25 000

En finsk populationsbaserad prospektiv studie av metastatisk kolorektal cancer (RAXO-studien) - en substudie med prognostiska och prediktiva markörer.

Postdoktoral forskning utomlands**MD Marie Lundberg 70 000**

Biomarkörer vid behandling av AERD och uppbyggande av en biobank

MKD Juhana Rautiola 35 000

Incidensen av hjärtinfarkt och stroke efter onkologisk kirurgi
Linda Gadd

MD Malin Sund 40 000

Tidig detektion och förbättrad klinisk stadieindelning av pankreascancer