

Peripartumkardiomyopati: fruktad diagnos som ofta missas

Klarlagd etiologi öppnar för specifik behandling

NILS-JOHAN ABDON, docent, fd överläkare, Uddevalla
JOHAN HERLITZ, professor i prehospital akutsjukvård, institutionen för vårdvetenskap, PreHospden, Högskolan, Borås; Sahlgrenska universitetssjuk-

huset, Göteborg
 johan.herlitz@gu.se
BERT ANDERSSON, docent, överläkare, sektionschef, Arytmi/hjärtsvikt, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Peripartumkardiomyopati (PPCMP) är en sällsynt form av hjärtsvikt som inträffar kort före förlossningen eller månaderna därefter och som kan leda till döden eller till svåra komplikationer. Prognosen var tidigare allvarlig, och för några decennier sedan rapporterades drygt 40 procents mortalitet [1]. Med modern hjärtsviktsbehandling reducerades mortaliteten ner mot 1 procent för sjukhusvårdade patienter [2]. Nyligen förefaller man ha funnit en gynnsam specifik behandling [3] sedan etiologin klarlagts [4].

Diagnostiska kriterier

National Heart, Lung, and Blood Institute i USA har fastlagt de i dag använda diagnostiska kriterierna [1]. För diagnos krävs samtliga fyra av följande:

- Tillkomst av hjärtsvikt månaden före eller inom fem månader efter förlossningen. Det hävdas att PPCMP kan debutera tidigare under graviditeten [5].
- Frånvaro av en identifierbar orsak till hjärtsvikt.
- Frånvaro av en identifierbar hjärtsjukdom före sista graviditetsmånaden.
- Systolisk dysfunktion av vänster kammare påvisad med ekokardiografi.

Flera sammanfattningar i ämnet har publicerats [6-10].

Epidemiologi och etiologi

Incidensen av PPCMP varierar i olika delar av världen och även med etnicitet. Från Haiti och Sydafrika rapporteras 1 fall per 300 respektive 1000 födselar [11, 12]. Retrospektiva genomgångar i USA resulterade i 1 fall per ca 2300–3200 födselar [2, 13]. Ett tydligt beroende av etnicitet föreligger, med högst risk hos afroamerikaner: 1 fall per ca 1400 födselar [14]. En studie rapporterar 1 fall per 15000 födselar, men då inkluderades endast fall utan riskfaktorer [15]. En familjär form tycks förekomma [16] med koppling till idiopatisk dilaterad kardiomyopati [17], som dock är vanligare än PPCMP bland sjukhusvårdade nyförlösta kvinnor [18].

En lång rad försök att påvisa uppkomstmekanismerna har gjorts, med ofta motsägelsefulla resultat. En omfattande och kritisk granskning av den samlade litteraturen på området har nyligen publicerats [19]. Det stora genombrottet skedde då man kunde visa att brist på proteinet STAT3 i kardiomyocyterna leder till omvandling av prolaktin till 16 kDa-prolaktin, som är synnerligen kardiotoxiskt med antiangiogen och proapoptotisk verkan [14].

Tidigare förklaringsmodeller har bla rört myokardit, då biopsifynd med ospecifika tecken på myokardit har förelegat hos 45–78 procent av patienterna med PPCMP, varvid de med

bestående tecken hade sämre prognos vid förnyad biopsi [20-22]. Prognosen kunde vara allvarlig också utan positivt fynd. Med striktare myokarditkriterier sjönk andelen med positiv biopsi till 9 procent [23]. Virus har varit en annan möjlig förklaring, då man kunnat påvisa virusgenom i 30 procent av myokardbiopsier från patienter med PPCMP, men de påvisade virusen har hög prevalens också hos friska [24]. Således är det oklart vilken betydelse de har. Samtidigt tycks inflammatoriska processer som leder till myocytdöd spela roll. C-reaktivt protein (CRP), tumörnekrosfaktor (TNF) och plasmamarkörer för apoptos har visats vara förhöjda och relaterade till mortalitet [25]. Det har även föreslagits att en latent dilaterad kardiomyopati skulle maskeras av graviditeten, men den förklaringen anses sakna stöd i litteraturen [1].

En rad faktorer har förknippats med PPCMP. De vanligaste – bortsett från etnicitet – är tvillinggraviditet, antal tidigare graviditeter, långvarig behandling med uterusavslappande medel, preeklampsi, kronisk hypertoni och ålder, men detta har inte alltid kunnat bekräftas [11, 25, 26].

Kliniska symtom och undersökningsfynd

Patienterna insjuknar inom den fastlagda tidsramen – merparten i omedelbar anslutning till partus – med allt från lätta till svåra symtom på hjärtsvikt. Det förhållandevis snabba insjuknandet och den kliniska förbättringen inom några få månader kan vara ett stöd för diagnosen och skiljer sig från idiopatisk dilaterad kardiomyopati. Då tillståndet är oväntat och ovanligt är sen diagnos vanlig [5, 26], och en inte ovanlig första diagnos är luftvägsinfektion. Patienterna klagar över trötthet, nedsatt fysisk ork, andfåddhet vid ansträngning och hosta. Symtom på hjärtarytmi och artär- eller lungemboli kan förekomma men är mindre vanliga.

Undersökningsfynden är tecken på hjärtsvikt, som lungstas, förhöjd hjärtfrekvens och ödem. Röntgen av hjärta och lungor kan visa lungstas och/eller hjärtförstoring. EKG visar ofta ospecifika ST-T-förändringar, men grenblock och förlängt QTc kan förekomma [27]. Ekokardiografi visar nedsatt

»Patienterna klagar över trötthet, nedsatt fysisk ork, andfåddhet vid ansträngning och hosta.«

■ SAMMANFATTAT

Peripartumkardiomyopati är en sällsynt form av hjärtsvikt.

Diagnostiska kriterier är nyttillkommen hjärtsvikt från sen graviditet och upp till fem månader efter förlossning, avsaknad av annan förklaring till hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarmarkfunktion

Orsaken till tillståndet tros vara omvandling av prolaktin till en kardiotoxisk variant.

Terapin är den etablerade, men ACE-hämmare och ARB får inte ges till ammande mödrar. Hjärttransplantation har tillgripits. Maligna hjärtarytmier har krävt behandling med implanterbar defibrillator och pacemaker. **Hämning** av produktionen av prolaktin med bromokriptin har gett goda resultat i en liten studie. Resultaten har inte bekräftats.

■ FAKTA 1

Tänk på att det bland alla nyförlösta kvinnor som besväras av andfåddhet och trötthet finns några enstaka som har peripartumkardiomyopati, och de kan fara illa av en missad diagnos. **Snabbtred!** BNP är ett bra

första prov, även vid liten misstanke. Gå vidare med ekokardiografi och hjärt-lungröntgen vid behov.

Specifik behandling med bromokriptin är bättre än fel diagnos.

»...en ny graviditet leder ofta till försämring med sänkt LVEF och klinisk hjärtsvikt.«

systolisk funktion med sänkt ejektionsfraktion i vänster kammare (LVEF), ofta ner till 20–30 procent [28-30] eller ännu lägre. Vidare föreligger varierande grader av ökning av vänster kammars slutdiastoliska diameter: medelvärdet i en stor studie var 58 ± 8 mm [31]. Natriuretisk peptid av B-typ (BNP) är förhöjd vid hjärtsvikt förorsakad av PPCMP [10]. BNP är ett bra första prov, även vid svag misstanke. Ekokardiografi och hjärt-lungröntgen görs vid behov (Fakta 1).

Behandling – riktlinjer

Allmänt vedertagna principer för behandling gäller, men med anpassning till graviditeten. European Society of Cardiology har presenterat riktlinjer för handläggning [32]. Särskilt måste dock beaktas att ACE-hämmare/ARB inte ska ges till oförlösta eller ammande kvinnor på grund av risken för biverkningar hos barnet. Riktlinjerna sammanfattas som följer:

- **Akut medikamentell behandling:** I akutskedet ges syrgas så att syrgasmättnaden blir ≥ 95 procent, intravenöst furosemid vid stas eller ödem samt intravenös nitroglycerininfusion. Inotropa substanser som dopamin eller levosemindan kan behövas.
- **Stabiliserade patienter, medikamentell behandling:** Vid stabil hjärtsvikt under graviditet och till ammande mödrar ges hydralazin eller nitropreparat som vasodilaterare; beta-1-blockerare föredras framför beta-2-blockerare på grund av de senares effekt på uterus. Furosemid används sparsamt på grund av risken för nedsatt blodflöde i placenta. Under graviditet kan spironolakton möjligen ge upphov till feminisering hos fostret och bör undvikas före partus. Efter avslutad graviditet och amning gäller sedvanliga rekommendationer för behandling av hjärtsvikt.
- **LVEF <35 procent:** Risken för stroke på grund av vänsterkammartromb [32, 33] bör föranleda behandling med lågmolekylärt heparin så länge som fetotoxiska och andra effekter av warfarin måste beaktas.
- **Mekaniskt vänsterkammerstöd, hjärttransplantation:** Patienter som är beroende av inotropa farmaka eller mekaniskt stöd för vänster kammare kan bli aktuella för hjärttransplantation. Då det ofta initialt sker en tämligen snabb förbättring, speciellt med bromokriptin, finns risk att man utför en prematur transplantation. Vid hjärttransplantation på grund av PPCMP är mortaliteten och risken för avstötning högre än hos jämförbara patienter [34].
- **Defibrillator:** Risken för plötslig död och arytmi [5, 34] har lett till behandling med implanterbar defibrillator (ICD) eller extern bärbar defibrillator.
- **Bromokriptin:** En liten klinisk prövning av bromokriptin har genomförts [3]. Av 20 patienter i funktionsklass NYHA II–IV randomiserades tio till konventionell behandling och tio erhöll därtill bromokriptin. I kontrollgruppen avled fyra och i behandlingsgruppen en patient. LVEF förbättrades

från 27 till 36 procent utan bromokriptin och från 27 procent till 58 procent med bromokriptin. Författarna påpekar dock att resultaten inte kan anses definitiva. I en kommentar till studien påpekades att den genomfördes i Afrika och att resultaten kan vara annorlunda i andra delar av världen [35]. Ytterligare prövningar behövs, och en europeisk studie har aviserats i Tyskland efter goda initiala erfarenheter [9].

Prognos

Även om medelvärdet för LVEF är sänkt till 30 procent då diagnosen ställts kan den initialt stiga, och varannan patient med PPCMP normaliseras inom sex månader med LVEF ≥ 50 procent [10]. Patienter med kraftigt sänkt hjärtfunktion tenderar att återhämta sig i mindre grad [31]. Mortaliteten var för två decennier sedan 16 respektive 10 procent i två studier [26, 29] men har i senare studier varit betydligt lägre med en sjukhusmortalitet på 1 procent och 3–7 procent vid långtidsuppföljning [2, 13, 36, 37].

Trots att de flesta patienter förbättras förblir en del svårt sjuka och återhämtar sig aldrig. I en uppföljning av 182 patienter med PPCMP [36] observerades att 25 procent drabbades av komplikationer. Dessa var – utöver en mortalitet på 7 procent – hjärttransplantation hos 6 procent, tromboembolism hos 2 procent, och 5 procent fick en defibrillator eller pacemaker inopererad. Bestående hjärnskada efter hjärtstopp förelåg hos flera. Risk att utveckla en allvarlig händelse förelåg speciellt hos patienter med LVEF ≤ 25 procent eller vid sen diagnos.

Ny graviditet

Antalet patienter med PPCMP och ny graviditet har varit ganska lågt i olika uppföljningar, och man har till och med tagit hjälp av en webbplats för självhjälp, »A Mother's Heart« [38], för att rekrytera patienter för uppföljning [39]. Den genomgående erfarenheten är dock densamma i publicerade studier [26, 28, 30, 38, 39]: en ny graviditet leder ofta till försämring med sänkt LVEF och klinisk hjärtsvikt. Avgörande är LVEF före graviditeten. Varannan patient med sänkt LVEF före graviditeten, men också en betydande andel med normaliserad vänsterkammerfunktion, drabbas av markant försämring vid en ny graviditet. En ny graviditet har även lett till behov av hjärttransplantation i en liten uppföljning [28]. Huruvida behandling med bromokriptin kommer att göra det lättare för dessa kvinnor att genomgå ny graviditet är inte klarlagt.

Patienter med genomgången PPCMP som på nytt blir gravida bör följas noga med upprepade ekokardiografier och bestämningar av BNP [10]. Eventuell medicinering med ACE-hämmare eller ARB måste bytas ut mot nitropreparat och/eller hydralazin.

Kommentar och fundering

PPCMP är ett akut tillstånd som kan vara livshotande. Det är sällsynt och drabbar helt oväntat tidigare hjärtfriska högravida eller nyförlösta kvinnor. Incidensen i Sverige är okänd, men om den i Tyskland förväntade incidensen [9] räknas om till svenska förhållanden skulle det grovt räknat innebära runt 35 fall per år, av vilka 3–4 skulle drabbas av livshotande hjärtsvikt. Möjligen tillkommer här ett mörkertal.

Sjukdomen kan vara en svår tragedi för de drabbade. Fel diagnos kan leda till ödesdiger felbehandling: immunsuppression vid myokarditdiagnos eller ökad arytmiägenhet om patienten fått astmasprej. Fördröjd diagnos ökar risken för komplikationer. De som handlägger högravida eller nyförlösta kvinnor bör vara förberedda med handlingsplaner och adekvat kunskap.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoo-la S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA*. 2000; 283:1183-8.
2. Mielniczuk LM, Williams K, Darryl RD, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1765-8.
3. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept study. *Circulation*. 2010;121:1465-73.
4. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128:489-600.
5. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy. Clinical characteristics and comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005;111:2050-5.
7. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, et al. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Int J Cardiol*. 2007;118:295-303.
9. Hilfiker-Kleiner D, Schieffer E, Meyer GP, et al. Postpartum cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105:751-6.
10. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:659-70.
13. Brar SS, Khan SS, Gagandeep KS, et al. Incidence mortality and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100:302-4.
14. Gentry MB, Dias JK, Luis A, et al. African-American women have higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:654-9.
28. Habli M, O'Brien T, Nowack E, et al. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:415e1-e2.
29. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1303-8.
30. Elkayam U, Tummala PP, Kalpana R, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2001; 344:1567-71.
31. Goland S, Bitar F, Modi K, et al. Evaluation of the clinical relevance of baseline left ventricular ejection fraction as a predictor of recovery or persistence of severe dysfunction in women in the United States with peripartum cardiomyopathy. *J Cardiac Fail*. 2011; 17:426-30.
32. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:767-8.
33. Amos AM, Wissam AJ, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J*. 2006;152:509-13.
34. Rasmusson K, Brunisholz K, Budge D, et al. Peripartum cardiomyopathy: post-transplant outcomes from the united network for organ sharing database. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:180-6.
35. Elkayam U, Goland S. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 2010;121:1463-4.
36. Goland S, Modi K, Bitar F, et al. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J Cardiac Fail*. 2009;15:645-50.
37. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, et al. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy. Incidence, predictors and outcome. *Obstet Gynecol*. 2011;118:583-91.
38. A Mother's Heart. Peripartum Support Network. <http://www.amothersheart.org>
39. Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN. Risk of heart failure in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;109:34-6.

SUMMARY. Peripartumcardiomyopathy an often missed diagnosis

Peripartumcardiomyopathy is defined as a heart failure with onset from late pregnancy up to five months after delivery. The diagnostic criteria include no previous history of heart failure and decreased systolic function verified by echocardiography. Symptoms may be shortness of breath but malignant cardiac arrhythmias may also occur. Some patients require heart transplantation and antiarrhythmic device implantation. Mortality was previously 40 % but it has recently been reported to be only 1 %. Recently it was demonstrated that a cardiotoxic variety of prolactin may trigger the disorder. In a small study the inhibition of prolactin production with bromocriptine showed a positive effect. These results need to be confirmed. In Sweden some 30 to 50 cases can be expected annually and 3 to 5 of these patients may be critically ill. Since delayed diagnosis is a prominent feature it is important that physicians who might see these patients are aware of the possibility of peripartumcardiomyopathy.

Nils Johan Abdon, Johan Herlitz, Bert Andersson

Correspondence: Johan Herlitz, Institutionen för vårdvetenskap, prehospitalenheten, Sahlgrenska universitetssjukhuset, SE-413 45 Göteborg, Sweden

johan.herlitz@gu.se