

NY EFFEKTIV BEHANDLING AV HJÄRTSJUKDOM

55 patienter med symtomgivande hypertrof obstruktiv kardiomyopati har behandlats med pacemaker vid Thoraxcentrum, Karolinska sjukhuset. Resultaten är lovande. Inga till behandlingen relaterade komplikationer har rapporterats. Endast tre patienter har behövt gå vidare till myektomi. Övriga fick en betydande symtomatisk förbättring återspeglad i ökad fysisk prestationsförmåga och ett minskat behov av läkemedel.

Patienter med symtomgivande hypertrof obstruktiv kardiomyopati (HOCM) brukar i första hand erbjudas läkemedelsbehandling. Man utnyttjar därvid negativt inotropiskt verksamma läkemedel såsom betablockerare, kalciumblockerare och disopyramid [1]. Dessa kan minska utflödesobstruktionen och parallellt med detta även verka symtomlindrande. Kalciumantagonister anses också i viss mån förbättra den av vänsterkammarmyektrofien försvårade diastoliska kammarfyllnaden.

Ett observandum vid bruk av denna läkemedelstyp är dock en perifer kärlvidgning som kan öka obstruktionen och som har beskrivits leda till akut

hjärtsvikt. En inte ovanlig bieffekt av de ganska höga betablockaddoser som behövs är kronotrop inkompetens och bentrötthet.

Behandling med disopyramid försvåras av de ofta besvärande antikolinerga biverkningarna, något som säkert bidragit till att just denna behandlingstyp vunnit förhållandevis liten spridning. Den oftast använda läkemedelstypen torde vara betablockerare.

Hos patienter som trots läkemedelsbehandling fortfar att ha symtom har nästa behandlingssteg varit öppen hjärtkirurgi med myektomi, eventuellt kompletterad med mitralisklaffplastik. En lyckad myektomi leder oftast till en klar symtomatisk förbättring men har inte visats påverka överlevnaden. Ingreppet belastas av en visserligen liten men dock förekommande peroperativ dödlighet i storleksordningen 1–2 procent. En annan icke helt ovanlig komplikation är högradigt atrioventrikulärt block, och i enstaka fall förekommer kammarseptumdefekt [2–3].

Pacemaker-behandling mot HOCM sedan 1992

Att stimulering av höger kammare kan minska utflödesobstruktionen på vänstersidan har man vetat sedan 1960-talet då Hassenstein och medarbetare gjorde denna observation i samband med kammarinhiberad stimulering. Samma forskare noterade emellertid att urkoppling av atrioventrikulär synkronisering neutraliserade de gynnsamma effekterna [4–5].

Tekniska problem med att åstadkomma en för den aktuella patientkategorin harmonisk pacemakerbehandling är den sannolika förklaringen till att man inte förrän under senare år mer systematiskt börjat intressera sig för pacemaker-behandling som ett långsiktigt terapeutiskt alternativ vid hypertrof obstruktiv kardiomyopati.

Under 1992 presenterades ett europeiskt [6] och ett amerikanskt [7] material i vilket man noterade att förmaks-synkron stimulering med kort atrioventrikulär överledningstid gav en minskad utflödesobstruktion och symtomatiska förbättringar. Den föreslagna mekanismen är att den apikala preexcitationen

av septum ger en paradoxal rörelse där septums basala delar i början av systole rör sig bort från lateralväggen och skapar en större diameter i vänster kammars utflödestrakt. De beskrivna materia- len bestod av patienter remitterade för myektomi, ett ingrepp som med hjälp av pacemaker onödiggjordes hos de flesta.

Sedan september 1992 har pacemaker-behandling av patienter med hypertrof obstruktiv kardiomyopati praktiserats vid Thoraxdivisionen, Karolinska sjukhuset. Vår samlade erfarenhet baseras på 55 patienter. Vi anser att behandlingen är så framgångsrik att resultaten bör komma till allmän kännedom.

Patienter med svåra symtom

Under perioden september 1992 till och med december 1995 har 55 patienter (medelålder 69 ± 15 år; 23 män) pacemaker-behandlats för hypertrof obstruktiv kardiomyopati. Två av dem hade tidigare genomgått myektomi men recidiverat, och två utvecklade symtom på vänsterkammarobstruktion efter aortaklaffkirurgi.

Av patienterna var 11 i funktionsklass (enligt New York Heart Association) IV, 29 i klass III och 12 i klass II. Samtliga patienter hade således symtom, och dessa var svåra hos majoriteten, huvudsakligen i form av dyspné och angina pectoris vid ansträngning.

Medveten störning vid ansträngning med fysisk ansträngning förelåg hos sju individer. Samtliga patienter behandlades med ett eller flera av ovan beskrivna läkemedel utan tillfredsställande symtomförbättring och i några fall med så besvärande bieffekter att medicineringen inte kunde fortgå.

Patienterna representerar en konsekutiv serie av individer, remitterade till oss för ställningstagande till myektomi eller under det senaste året för ställningstagande till pacemaker-behandling. Under perioden har ytterligare tio patienter bedömts på motsvarande sätt utan att erhålla pacemaker. I ett av dessa fall gick patienten direkt till myektomi och övriga bedömdes kunna få symtomlindring med läkemedel i klass

Författare

FREDRIK GADLER

leg läkare, underläkare, kardiologiska kliniken

ANDERS JUHLIN-DANFELT

docent, överläkare, fysiologiska kliniken

CECILIA LINDE

med dr, biträdande överläkare, kardiologiska kliniken

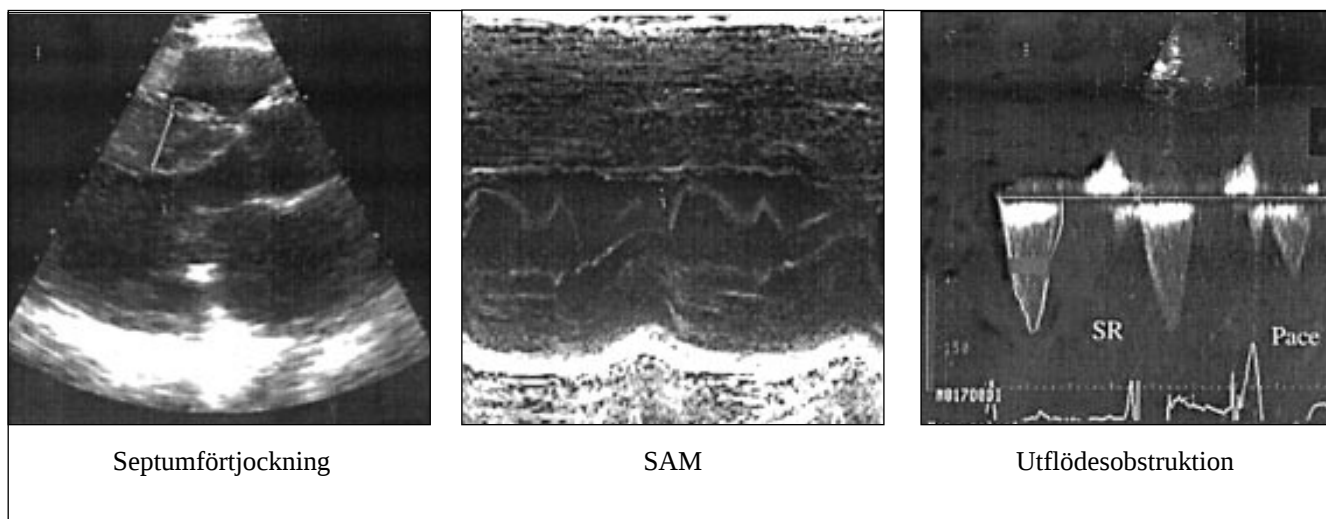
ARY RIBEIRO

leg läkare, avdelningsläkare, fysiologiska kliniken

LARS RYDÉN

professor, chefsöverläkare, kardiologiska kliniken; samtliga vid Karolinska sjukhusets thoraxdivision.

ANNONS



Figur 1. Ekodopplerfynd hos patient med hypertrof obstruktiv kardiomyopati med från vänster till höger: septumförtjockning (ca 27 mm), Systolic Anterior Motion (SAM) hos mitralklaffens främre segel samt formförändrad flödesprofil och hastighetsökning i vänster kammarens utflödesområde på ca 6 m/s motsvarande en gradient av ca 150 mm Hg under sinusrytm med kraftig reduktion under stimulering.

mycket distalt apikalt läge i höger kammare. Det apikala läget visade sig ge överlägset bäst resultat. Det förekom till och med att septal stimulering kunde leda till en ökning av vilogradienten (Figur 2).

Förutom elektrodlägets betydelse har även den atrioventrikulära överled-

ningstiden en avgörande effekt på möjligheterna att påverka obstruktionen (Figur 3). För att nå effekt är det absolut nödvändigt att ha full kontroll över högerkammarens elektriska aktivering såväl i vila som under ansträngning. Detta innebär att den atrioventrikulära överledningstiden måste hållas kort och

med vad vi ansåg möjligt med pacemaker.

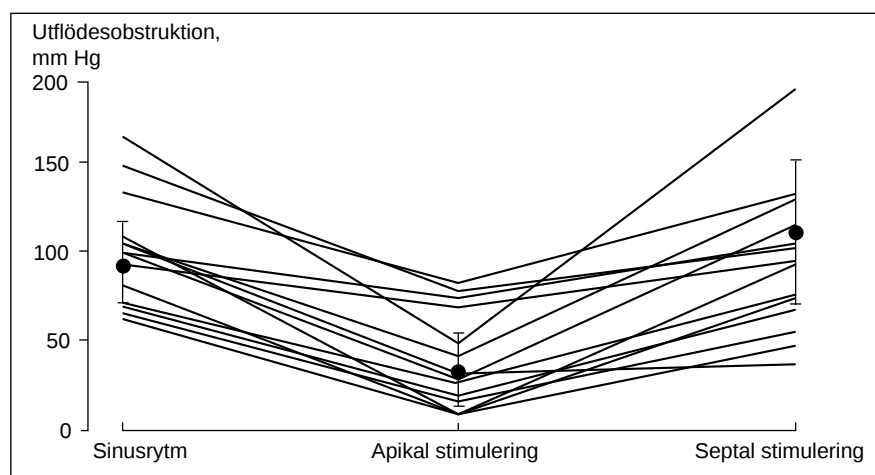
Provokation med isoprenalin

Samtliga patienter har undersökts med ekodopplertechnik. Typiska fynd hos en patient ses i Figur 1. Hos de 19 patienter som i vilosituationen hade ett tryckfall från vänster kammare till aorta understigande 40 mm Hg utfördes provokation med isoprenalin. Alla dessa 19 patienter uppvisade därvid en betydande grad av obstruktion.

Sedan utflödesobstruktionen klarlagts utfördes stimulering med en elektrod i spetsen av höger kammare och en annan i höger förmak. Stimulering skedde med varierande atrioventrikulär överledningstid och samtidig ekodopplermätning av utflödesobstruktionen. Hos de isoprenalin-provocerade patienterna upprepades provokationen under pågående provstimulering. Hos de flesta patienter har också minutvolymen mätts enligt Ficks princip via en separat inlagd Swan-Ganz-kateter i lungartären. För försök med permanent pacemaker krävdes en reduktion av den uppmätta utflödesgradienten med minst 30 mm Hg. Detta är också förklaringen till att en del patienter inte fick permanent pacemaker.

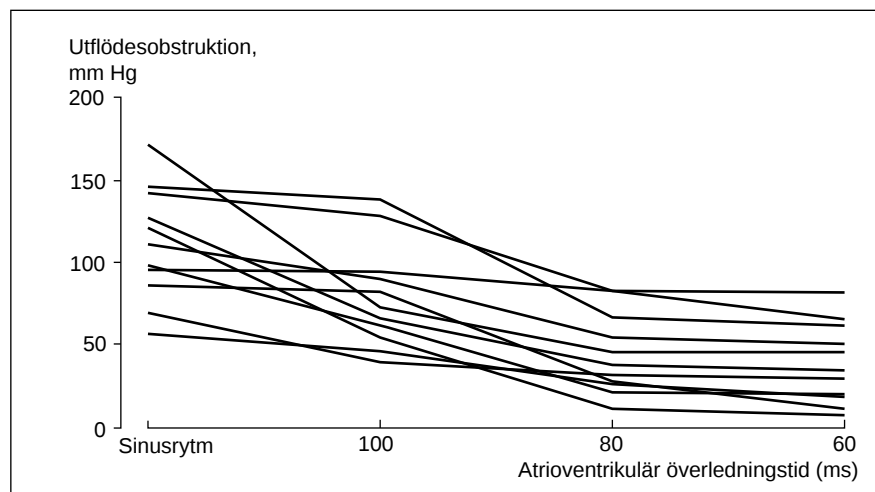
Överledningstiden har avgörande effekt

Under den akuta provstimuleringen stimulerades kammarseptum hos 14 patienter såväl från ett septalt som från ett



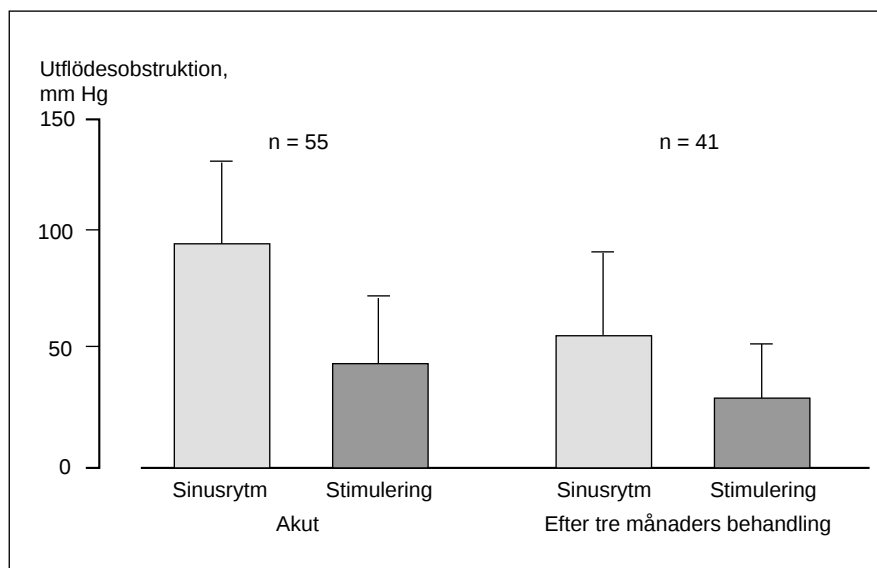
Figur 2. Utflödesobstruktion under sinusrytm, apikal stimulering och septal stimulering med optimal atrioventrikulär fördröjning.

Figur 3. Utflödesobstruktion under sinusrytm och under stimulering med varierande atrioventrikulär fördröjning.



ANNONS

ANNONS



Figur 4. Utflödesobstruktion under sinusrytm och stimulering vid akut stimulering och efter tre månaders stimulering.

dessutom vara individuellt avpassad. En alltför kort överledningstid försämrar möjligheten för kamrarna att fyllas, varför en minskning av tiden, utöver den som vid provstimulering visar sig ge full kontroll över kammaraktivering, bör undvikas.

Hos fem av patienterna kunde vi inte nå full kontroll över kammaraktiveringen på grund av en spontan relativt kort atrioventrikulär överledningstid (≤ 140 ms). Hos dessa patienter genomfördes en AV-nodal modifiering med hjälp av kateterablationsteknik. Efter att på detta sätt ha förlängt den spontana överledningstiden kunde vi hos alla patienterna genomföra framgångsrik pacemaker-behandling.

Gynnsamma kliniska resultat

De kliniska huvudresultaten sammanfattas i Figur 4. Den ursprungliga spontana vilogradienten, som var nära 100 mm Hg, minskade till knappt 50 mm med optimal stimulering. De 41 patienter som följts under minst tre månader visade en lägre gradient i sinusrytm, ca 50 mm, när den inplanterade pacemakern tillfälligt stängdes av. Liknande spontanförbättring har noterats av andra grupper [7, 8]. Det är mycket intressant att närmare studera huruvida en lång tid av stimulering kan omstrukturera vänsterkammaren till en bättre funktion med mindre utflödesobstruktion.

Vi undersöker patienter som med framgång pacemaker-behandlats mer än sex månader genom att avprogrammera pacemakern i en dubbelblind prospektiv »utsättningsstudie». Preliminära resultat talar emot att man erhåller

en långsiktig förbättring av den spontana utflödesgradienten. Redan inom ett par veckor återkommer utflödesobstruktionen och därmed patientens symtom.

Patientens symtomatiska förbättring illustreras enklast i form av gynnsamma förändringar i funktionsklassen enligt Figur 5. Arbetsprov visar att det främst är de anginösa symtomen som minskar i omfattning. Detta är iakttagbart redan på submaximal arbetsbelastning och gäller såväl patienter med spontan som provocerad vilogradient. Det är också dessa besvär som återkommer tidigast efter avstängning av pacemakern.

Dyspné, det för de flesta patienter dominerande symtomet, förbättras också, och efter stimulering begränsas flera patienter av allmän trötthet snarare än av anginös bröstsmärta och dyspné.

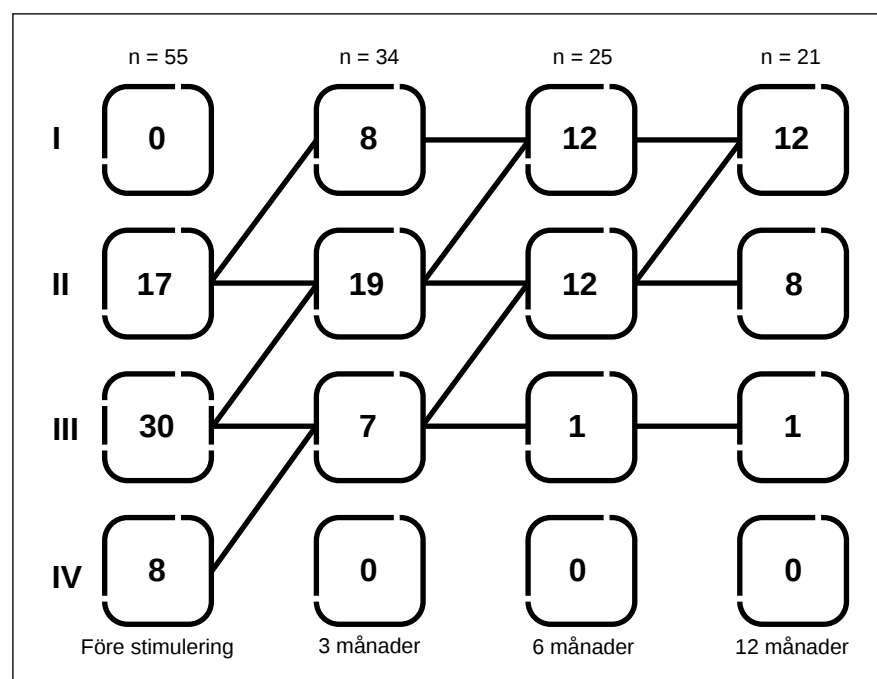
Denna faktor kan tänkas förbättras om patienten med hjälp av stimulering erhåller en bättre förmåga att vara aktiv.

De sju patienter som före stimulering rapporterade medvetandestörningar förbättrades. Efter pacemaker-behandling har endast en av dem känt lätt yrsel vid enstaka tillfällen.

Av de 55 pacemaker-behandlade patienterna har tre gått vidare till myektomi medan de övriga 52 har fortsatt god symtombegränsning av sin pacemaker. Hos dessa 52 har läkemedelsbehandlingen hos alla med subjektiva obehag reducerats eller satts ut. Vår målsättning har ännu inte varit att minimera läkemedelsbehandling utan att undersöka pacemaker-behandling som ett tillskott till pågående otillräckliga farmakologiska behandling.

Två av de patienter som så småningom opererades utvecklade förvärrad angina pectoris under uppföljningstiden. De visade sig också ha en progredierande kranskärslsjukdom varvid bypasskirurgi i kombination med myektomi var det bästa behandlingsalternativet. Bägge patienterna utvecklade i samband med myektomin högradigt AV-block och har sin pacemaker kvar. Den tredje patienten, en ung kvinna, förbättrades inte av pacemaker-behandlingen, däremot av myektomi. Denna patient hade vi med nuvarande kunskaper inte accepterat för permanent pacemaker. Hon var det andra fallet i vår serie och hade en gradient reduktion vid provstimulering om endast ca 15 mm Hg. Erfarenheterna från detta fall föranledde oss att ändra kriterierna för pacemaker-

Figur 5. Funktionsklass hos patienter före stimulering och under uppföljningstiden.



behandling till en gradientreduktion i storleksordningen 30 mm Hg, något vi fortfarande håller fast vid.

Prospektiva studier inväntas

Resultaten i vår och andras systematiskt samlade serier av pacemaker-behandlade patienter med hypertrof obstruktiv kardiomyopati är lovande. Vi har inte några till pacemaker-behandlingen relaterade komplikationer och har i flera fall kunnat minska en för patienten besvärande läkemedelsbehandling. Endast ett fåtal patienter har behövt gå vidare till myektomi, varav två fall på grund av samtidig kranskärlsjukdom.

Begränsningen i denna och andra hittills redovisade patientserier är självfallet den icke kontrollerade försöksupställningen. Detta är förklarligt med hänsyn till att det rör sig om tidiga rapporter och parallellt med detta försök att på olika sätt studera hur pacemaker-behandling på bästa sätt bör utföras. Vi torde hittills vara ensamma om att systematiskt ha genomfört provokationsförsök och därvid visat att man kan uppskatta möjligheten med pacemaker-behandling även för patienter utan uppenbar vilogradient. Metoden med isoprenalinprovokation har visat sig säker, lätt att utföra och effektiv.

Prospektiva studier bör komma till utförande. Man kan förvänta sig att en multinationell, europeisk satsning, PIC (pacing in cardiomyopathy), med denna inriktning presenterar de första resultaten under senare delen av 1996. I avvaktan på dessa talar våra prospektiva, dubbelblinda försök att sätta ut pacemaker-behandling mycket tydligt i riktningen att den är fortsatt effektiv även efter en längre tid och att symptom och gradient återkommer relativt snart efter avbruten stimulering.

Det kan tyckas lätt att utföra pacemaker-behandling vid hypertrof obstruktiv kardiomyopati. Vi tror emellertid att en del av förklaringen till vår och andras framgång kan vara att finna i mycket noggranna preoperativa utvärderingar. Vi har också försökt, med exempel från vår egen forskning, att illustrera hur det sätt på vilket stimulering genomförs är av stor betydelse för slutresultatet. Man kan säkert åstadkomma en viss gradientminskning även med en relativt suboptimal pacemaker-behandling. För att nå riktigt bra resultat krävs emellertid noggrann utvärdering och individuell pacemaker-inställning.

Vitalprognosen ännu inte gjord

Vi överväger för närvarande att enkla den preoperativa utvärderingen. Patienter med uttalad vilooobstruktion

bör kunna gå direkt till pacemaker-implantation, individualisering av pacemaker-inställningarna bör kunna ske efter pacemaker-implantationen. Hos patienter utan vilooobstruktion torde även i fortsättningen behövas någon form av provokation och provstimulering före pacemaker-implantation. Behovet av att med modern elektrofysiologisk ablativ teknik optimera pacemaker-behandlingen hos vissa individer bör inte glömmas bort.

Närmast inväntar vi resultatet av den prospektiva randomiserade undersökning i vilken vi själv deltar. Intressanta frågeställningar är självfallet om man kan avveckla pågående farmakoterapi med bibehållen behandlingseffekt och om pacemaker-behandling inledd på ett tidigare stadium i sjukdomsfasen skulle kunna minska behovet av läkemedelsbehandling över huvud taget. Pacemaker-behandling ger en betydligt mer uttalad gradientreduktion än några för närvarande kända läkemedel. Man måste före en definitiv etablering av pacemaker-behandling också fråga sig huruvida stimulering i det långa loppet kan mäta sig med myektomi. En prospektiv randomiserad studie där symptomatiska, för läkemedel behandlingsrefraktära patienter erbjuds endera av dessa två behandlingar vore av stort värde. I förlängningen av en sådan studie är självfallet överlevnadsfrågan en viktig parameter. Än så länge har inte någon terapi studerats så ingående att man vet om man påverkar patientens vitalprognos. Framtida studier av den här patientgruppen bör således inbegripa även denna aspekt.

*

Tack till Hjärt-Lungfonden, Statens medicinska forskningsråd, SALUS samt Karolinska institutets fonder som stött den forskning på vilken artikeln baserats.

Referenser

1. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy; clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-92.
2. Seiler C, Hess OM, Schoenbeck M et al. Long-term follow up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: A retrospective study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 634-42.
3. Blanchard DG, Ross J. Hypertrophic cardiomyopathy: Prognosis with medical or surgical therapy. *Clin Cardiol* 1991; 14: 11-9.
4. Hassenstein P, Storch HH, Schmitz W. Erfahrungen mit der Schrittmacherdauerbehandlung bei Patienten mit obstruktiver Kardiomyopathie. *Thoraxchirurgie* 1975; 23: 496-8.
5. Duck HJ, Hutschenreiter W, Paneau H, Trenckmann H. Vorhofsynchrone Ventrikelsstimulation mit Verkürzter AV Verzögerungszeit als Therapieprinzip der hyper-

trophischen obstruktiven Kardiomyopathie. *Z Gesamte Inn Med* 1984; 39: 437-47.

6. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 339: 1318-23.
7. Fananapazir L, Cannon R, Tripodi D, Panza J. Impact of dual-chamber pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic-blocker therapy. *Circulation* 1992; 85: 2149-61.
8. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAvreavey D. Long-term results of dual chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence of progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-42.