

Peripartum kardiomyopati

Reservelæge Ditte-Marie Bretler,
reservelæge Casper Haslund Jørgensen,
stud.med. Jonas Bjerring Olesen,
1. reservelæge Gunnar Hilmar Gislason &
overlæge Peter Riis Hansen

Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P

Peri- eller postpartum kardiomyopati (PKM) defineres sædvanligvis som en kardiomyopati af ukendt årsag, som hos kvinder uden tidligere tegn til hjertesygdom medfører klinisk hjertesvigt og reduktion i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) fra de normale 60% til mindre end 45% fra sidste graviditetsmåned til fem måneder efter fødslen [1, 2]. PKM ses blandt hvide i USA ved ca. en ud af 4.000 fødsler, men der er geografisk og etnisk variation, ligesom risikoen synes øget hos ældre fødende, ved multiparitet, multigraviditet, overvægt, præeklampsi og hypertension. Den kliniske præsentation ved PKM svarer til dilateret kardiomyopati, og det er formelt en eksklusionsdiagnose, som kræver systematisk udelukkelse af andre årsager til dilateret kardiomyopati. Symptomerne kan spænde fra subkliniske tilfælde til kardiogent shock, og lettere tilfælde kan være vanskelige at skelne fra almindelige symptomer pga. fysiologisk vægtstigning og væskeretention hos kvinder i sidste graviditetsmåned. Generelt bør tilstanden mistænkes ved uforklaret dyspnø, takykardi, ortopnø og hoste hos den gravide eller postpartum. Udredningen omfatter ekkokardiografi, men hvis dette ikke er tilgængeligt kan der med henblik på kardiomegali eller lungestase udføres røntgen af thorax, som ikke er kontraindiceret hos gravide. Når diagnosen PKM stilles, bør patienten overflyttes til et højt specialiseret center, hvor behandlingen kan ske i tæt samarbejde mellem involverede specialer, dvs. obstetrik, kardiologi, perinatologi, samt (ved diagnostik før fødslen) anæstesiologi og neonatologi. De fleste tilfælde diagnosticeres i første måned efter fødslen, og behandlingen er som ved andre former for hjertesvigt, idet *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hæmmere dog er kontraindicerede under graviditeten pga. risiko for teratogenicitet og her kan erstattes af hydralazin og evt. nitrater. Immunmodulerende behandling, herunder intravenøs immunoglobulin eller pentoxifyllin, kan overvejes hos patienter med svær PKM og myokardiebiopsi med tegn til myokarditis, men der findes ikke randomiserede behandlingsforsøg. Svært terapieresistent hjertesvigt kan medføre behov for mekanisk cirkulationsstøtte og hjertetransplantation, ligesom der her bør indsættes antikoagulation (heparin før fødslen, warfarin herefter) pga. øget risiko for arterielle og venøse tromboembolier. Dødelige akutte forløb forekommer,

og prognosen bestemmes af reversibiliteten af venstre ventrikeldysfunktion og dilatation. Mortaliteten ved PKM kan på mellemlangt sigt være op til 50%, men baggrundslitteraturen rummer betydelig selektionsbias, vekslende diagnostiske kriterier mv., og i nyere materialer er mortaliteten væsentligt lavere [1-3]. Sædvanligvis anføres, at venstre ventrikel normaliseres hos ca. halvdelen af kvinderne i løbet af et halvt år efter fødslen, hvilket i fravær af ny graviditet indebærer god prognose på kortere sigt, mens vedvarende venstre ventrikeldysfunktion medfører dårligere prognose. Der er ikke konsensus om, hvorvidt fornyet graviditet bør undgås. Hvis venstre ventrikels funktion forbliver nedsat, frarådes sædvanligvis ny graviditet pga. betydelig risiko for et potentielt fatalt recidiv. Selv om ventrikelfunktionen evt. normaliseres i hvile, kan hjertets tolerancetærskel forblive reduceret, og en ny graviditet vil altid indebære risiko for hjertesvigt og skal i givet fald følges på et højt specialiseret center [1, 2].

Ætiologi og patogenese

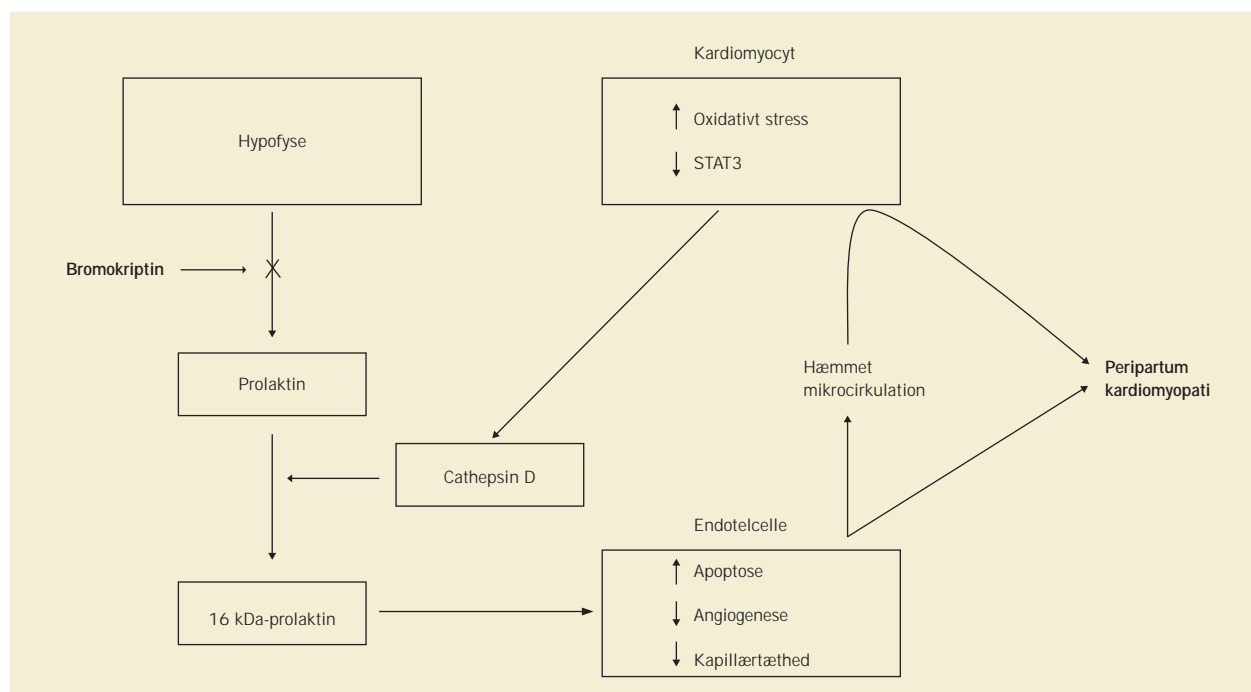
Ætiologi ved PKM kendes ikke, men tilstanden synes at repræsentere et patologisk respons i relation til den normale graviditetsinducerede venstre ventrikelhypertrofi, og bl.a. myokarditis, autoimmunitet og andre inflammatoriske mekanismer samt apoptose af kardiomyocytter er foreslået som patogenetiske faktorer [1, 2]. Selv om viral myokarditis i princippet bør være udelukket ved PKM, kan de immunologiske ændringer under og efter graviditeten facilitere et viralt udløst autoimmunt respons, der er rettet imod hjertet, og der er i myokardiebiopsier ved PKM fundet en høj prævalens af virale genomer og inflammatoriske forandringer [4]. Et øget inflammatorisk respons, f.eks. med øget plasmakoncentration af

Faktaboks

Peripartum kardiomyopati er en sjælden lidelse med hjertesvigt af ukendt årsag i perioden fra en måned før fødslen til fem måneder herefter, hos tidligere hjerterask kvinder.

Risikofaktorer er fremskreden alder, multiparitet, multigraviditet, overvægt, præeklampsi og hypertension. Myokarditis og immunoinflammatoriske mekanismer kan medvirke i patogenesen.

Nye resultater tyder på, at et antiangiogent spaltningsprodukt af prolaktin har betydning, samt at hæmning af prolaktinsekretionen med bromokriptin kan have terapeutisk effekt.



Figur 1. Molekylære mekanismer ved peripartum kardiomyopati med henblik på effekten af bromokriptin. STAT 3 = *signal transducer and activator of transcription 3*.

tumor nekrosefaktor- α , kan også bidrage til patogenesis ved PKM, ligesom føtale stamceller kan opnå adgang til den materielle cirkulation og slå sig ned i hjertet, hvorpå der ved genvundet immunkompetence postpartum kan fremkomme et autoimmunt respons, der er rettet mod hjertet [5, 6]. Apoptose bidrager til tabet af kardiomyocytter ved en række hjertelidelser samt i dyremodeller for hjertesvigt, og det har bl.a. vakt interesse, at transgene hunmus med induceret hjertehypertrofi efter hjertespecifik overekspression af α -subenheden af G-proteinet Gq hyppigt får letalt hjertesvigt i peripartumperioden ledsaget af apoptose af kardiomyocytter [7].

Nyeste videnskabelige og kliniske perspektiver

Der fremkom sidste år resultater, der giver en helt ny vinkel på de molekulære mekanismer ved PKM, som kan få betydelige terapeutiske konsekvenser (Figur 1). Som bekendt stiger sekretionen af prolaktin under graviditeten, og det har vist sig, at prolaktin kan have modsatrettede effekter på angiogenese («karydannelse»), idet det komplette protein fremmer angiogenese, mens proteolytisk omdannelse heraf kan resultere i et 16 kDa-peptidfragment med antiangiogene og proapoptotiske egenskaber [8]. Transkriptionsfaktoren *signal transducer and activator of transcription* (STAT)-3 er involveret i myokardiets angiogenese, og hos mus medfører deletion af STAT3 i hjertet nedsat kapillærtæthed i myokardiet efterfulgt af dilateret kardiomyopati og tidlig død. STAT3 aktiveres i hjertet under graviditet, og hunmus med STAT3-deletion i hjertet har vist sig at udvikle PKM pga. nedsat opretholdelse af den graviditetsinducerede øgede kapillærtæthed i myokardiet [9].

Deletion af STAT3 i hjertet var associeret med en øget lokal frigørelse af enzymet cathepsin D, som netop kan spalte prolaktin til det antiangiogene 16 kDa-fragment af prolaktin. Adenoviral overførsel af cathepsin D til hjertet hos normale mus medførte også en lokal ophobning af 16 kDa-fragmentet parallelt med nedsat kapillærdensitet, samt venstre ventrikeldysfunktion og dilatation. Desuden var ekspresionen af STAT3 reduceret i myokardiet hos patienter med svær PKM, ligesom serum fra ammende kvinder med PKM indeholdt øget cathepsin D-aktivitet og øget koncentration af 16 kDa-prolaktinfragmentet sammenlignet med raske ammende kvinder. Endelig kunne en blokering af prolaktinsekretionen ved indgift af dopamin-D2-receptoragonisten bromokriptin forebygge PKM i musemodellen, ligesom et præliminært behandlingsforsøg hos en lille gruppe gravide kvinder, der havde høj risiko for hjertesvigt pga. tidligere PKM, viste at bromokriptin her forhindrede venstre ventrikeldysfunktion under og efter fødslen [9]. Der er efterfølgende også rapporteret om et par tilfælde, hvor behandling med bromokriptin var associeret med bedring af PKM [10]. I Sydafrika, hvor incidensen af PKM er ca. fire gange højere end i USA, indledte man i efteråret 2007 et randomiseret klinisk forsøg med bromokriptin ved PKM og resultaterne herfra afventes.

Konklusion

PKM er en sjælden og potentielt fatal årsag til hjertesvigt i peripartumperioden hos tidligere hjerteriske kvinder. Den nuværende viden om PKM er mangelfuld, men diagnosen bør mistænkes ved uafklarede symptomer i peripartumperioden.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Behandlingen er konventionel hjertesvigtterapi, men nye resultater vedrørende bedring af PKM ved hæmning af prolaktinsekretionen med bromokriptin peger på nye veje i den farmakologiske behandling. Mens vi venter på resultatet af randomiserede forsøg, kan bromokriptin komme på tale som ultimo refugium ved behandling af PKM.

Korrespondance: *Ditte-Marie Bretler*, Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P, DK-2900 Hellerup. E-mail: dimabr01@geh.regionh.dk

Antaget: 21. august 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Pearson GD, Veille J-C, Rahimtoola 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. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368: 687-93.
3. 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.
4. Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:363-5.
5. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:701-5.
6. Ansari AA, Fett JD, Caraway RE et al. Autoimmune mechanisms as the basis for human cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:301-4.
7. Adams JW, Sakata Y, Davis MG et al. Enhanced G α_q signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10140-5.
8. Corbacho AM, Martinez De la Escalera G, Clapp C. Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 2002;173:219-38.
9. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128:589-600.
10. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2354-5.

Teknikker for rekonstruktion efter resektion for rectumcancer

En gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Katrine J. Emmertsen & professor Søren Laurberg

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling P

Rectumcancer er en af de hyppigste cancertyper i den vestlige verden med ca. 1.200 tilfælde årligt i Danmark. For cancer i den midterste og anale tredjedel af rectum består den primære behandling af kirurgisk resektion af rectum med tilhørende mesorektalt fedt efter princippet om total mesorektal ekscision (TME). Dette kombineres med anlæggelse af en koloanal/lav kolorektal anastomose eller en permanent kolostomi. Cancere i den øverste tredjedel kan behandles med en delvis mesorektal ekscision (PME), hvor rectum med tilhørende mesorectum deles 5 cm under tumor, og der anlægges en høj kolorektal anastomose. Patienter med lokal avanceret cancer tilbydes præoperativ kemo/stråleterapi. Gennem de sidste årtier er behandlingen blevet væsentligt forbedret med optimering af den kirurgiske teknik og reduktion i andelen af patienter, som får en permanent kolostomi. TME/PME har vist sig at give de bedste onkologiske resultater og har resulteret i en markant stigning i overlevelsen [1]. Dette indgreb er derfor blevet accepteret som »guldstandard«.

Desværre opnår en stor del af patienterne med lave anastomoser utilfredsstillende tarmfunktion med udvikling af fækal inkontinens, *urge* og hyppige defækationer. Denne kombination, der er kendt som *low anterior resection syndrome*, rammer op til 60% af patienterne i større eller mindre grad og har vist sig at være korreleret til tabet af den rektale reservoirfunktion. Ved kombination af kirurgien med kemo/stråleterapi forværres disse gener væsentligt. De funktionelle sequelae efter kirurgien stabiliseres inden for det første postoperative

Faktaboks

- Der er 1.200 nye tilfælde af rectumcancer i Danmark årligt.
- 500-600 opereres med lav anterior resektion.
- Op til 60% af disse opnår utilfredsstillende tarmfunktion efter operationen.
- Rekonstruktion af rectum giver væsentligt bedre resultater.
- Der findes flere rekonstruktionsteknikker: colon J-pouch, *side-to-end* og koloplastik.