

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Litteratur

1. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8S-21S.
2. Butchart EG, Payne N, Li HH et al. Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:715-23.
3. Holm T, Lassen JF, Husted SE et al. A randomized controlled trial of shared care versus routine care for patients receiving oral anticoagulant therapy. *J Intern Med* 2002;252:322-31.
4. Christensen TD. Self-management of oral anticoagulant therapy: a review. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:127-43.
5. Sunderji R, Gin K, Shalansky K et al. A randomized trial of patient self-managed versus physician-managed oral anticoagulation. *Can J Cardiol* 2004;20:1117-23.
6. Körtke H, Körfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001;72:44-8.
7. Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:1-10.
8. Fihn SD, McDonnell M, Martin D et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.
9. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657-62.
10. Holm T, Lassen JF. Hvor mange personer er i peroral antikoagulationsbehandling i Danmark. *Ugeskr Læger* 2003;165:1871-5.

Kognitive funktioner hos ældre patienter i højrisikogruppe efter koronararteriebypassoperation uden anvendelse af hjerte-lunge-maskine versus konventionel bypassoperation – et randomiseret studie – sekundærpublikation

Videnskabelig medarbejder Birte Østergaard Jensen, videnskabelig medarbejder Pia Hughest, overlæge Lars S. Rasmussen, forsker Preben U. Pedersen & professor Daniel A. Steinbrüchel

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret og HovedOrtoCentret, og Copenhagen Trial Unit

Resume

Det antages, at risikoen for cerebral dysfunktion er mindre udtalt ved koronararteriebypassoperation uden anvendelse af en hjerte-lunge-maskine (OPCAB) end ved konventionel koronararterie-bypassoperation (CCAB). Undersøgelsen er en del af Best Bypass Surgery Trial. I alt 120 ældre patienter blev før og tre måneder efter operationen testet med anvendelse af neuropsykologisk testbatteri. Hos 7,4% af patienterne i OPCAB-gruppen og 9,8% i CCAB-gruppen forekom der kognitiv dysfunktion. Vi fandt ingen signifikant forskel efter OPCAB sammenlignet med efter CCAB.

Postoperativ kognitiv dysfunktion karakteriseres som en tilstand præget af hukommelses- og koncentrationsbesvær opstået i forbindelse med et operativt indgreb [1]. Forekomsten af kognitiv dysfunktion efter konventionel koronararterie-bypassoperation (CCAB) varierer fra 3% til 90%, afhængig af hvordan dysfunktionen defineres, de anvendte test, tidspunktet for udførelsen, patientpopulationens sammensætning og studiets design [2]. Alder anses for at være den stærkeste prædikator for kognitiv dysfunktion efter hjertekirurgi. Andre

kendte risikofaktorer er manipulation af en aterosklerotisk aorta og anvendelse af hjerte-lunge-maskine. De hidtidige studier er hovedsageligt gennemført med yngre patienter i lav operativ risikogruppe, mens der kun findes sparsomme oplysninger om patienter i høj risikogruppe; specielt er der behov for randomiserede studier, hvori man inkluderer ældre patienter (≥ 70 år) med alvorlige følgesygdomme, idet det antages, at denne population vil have mest gavn af at undgå hjerte-lunge-maskine (OPCAB) [3]. Formålet med dette studie var at evaluere effekten af OPCAB versus CCAB på kognitive funktioner tre måneder efter operationen sammenlignet med kognitive funktioner præoperativt hos ældre patienter i højrisikogruppe *European system for cardiac operative risk evaluation* (EuroSCORE) ≥ 5 [4].

Materiale og metoder**Patienter**

Undersøgelsen er en del af det randomiserede *best bypass surgery* (BBS)-studie, som har til formål at sammenligne OPCAB med CCAB med hensyn til postoperativ mortalitet og morbiditet blandt ældre patienter med moderat til høj præoperativ risiko. Elektive patienter ≥ 55 år med kendt trekarssygdom og en EuroSCORE ≥ 5 blev inkluderet i studiet. Se *Jensen et al* [5] for yderligere specifikation af inklusions- og eksklusionskriterier. Patienterne blev randomiseret til en af to grupper ved eksternt telefon *voice response*-system. Allokeringen var skjult for personalet, der foretog analyserne.

Neuropsykologisk testning

International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD)-testbatteriet [6] består af fire test, hvormed man vurderer hukommelse, sensomotorisk hastighed, kognitiv fleksibilitet og forskellige aspekter af motorisk formåen. Mini Mental State Examination (MMSE) blev anvendt som en screeningtest for demens efter randomiseringen og før inklusion i studiet. Patienterne skulle score mindst 24 point ud af 30 mulige. Testene er gennemført på standardiseret vis, og der blev anvendt parallelle versioner.

Definitioner og dataanalyse

Kognitiv dysfunktion blev defineret som forringelse i mindst to ud af syv mulige parametre fra de fire test. Sekundære analyser blev foretaget på basis af to andre hyppigt anvendte definitioner på postoperativ kognitiv dysfunktion: 1) En 20% forringelse i kognitive score sammenlignet med ved indgangen i studiet og 2) ISPOCD-definitionen, hvor ændringer i udførelsen af syv parametre fra de fire test blev beregnet. For hvert enkelt testresultat blev den gennemsnitlige læringseffekt fratrukket disse ændringer, og en Z-score blev opnået ved division af standard deviation (SD) fra en rask aldersmatchet kontrolgruppe. Når der blev scoret to ud af syv i de individuelle test eller den samlede Z-score var 1,96 eller mere, blev patienterne defineret som havende kognitiv dysfunktion. Forskelle i patientkarakteristika ved indgangen i studiet og forekomsten af kognitiv dysfunktion i OPCAB- og CCAB-gruppen blev sammenlignet med χ^2 -test og Fishers eksakte test for kategoriale variable. Kontinuerte data blev sammenlignet med t-test eller Wilcoxon-rank test. En p-værdi mindre end 0,05 blev anset for at være statistisk signifikant. Alle resultaterne er opgjort ud fra princippet om *intention to treat*-analyse.

Resultater

Patienter og allokering

Fra juli 2002 til december 2004 blev 206 konsekutive patienter fra BBS-studiet vurderet for egnethed til at indgå i dette studie. I alt 35 patienter udgik af logistiske grunde, 13 opfyldte ikke inklusionskriterierne for kognitiv testning, otte afslog at deltage, og yderligere 30 blev ekskluderet, da de havde en MMSE-score under 24. Således blev 120 patienter inkluderet i studiet. Ved tremånedersopfølgningen blev 54 patienter i OPCAB-gruppen og 51 i CCAB-gruppen kognitivt testet. Syv patienter var døde, og otte ønskede ikke at medvirke yderligere. Der var ingen signifikant forskel i alder, køn, følgesygdomme, rygevaner eller basal skoleuddannelse mellem grupperne ved indgangen i studiet, dog var uddannelsesniveaueet højere i OPCAB-gruppen. Gennemsnitlig EuroSCORE for alle patienter var 6,68. Fire ud af 61 patienter, der var allokeret til OPCAB, blev konverteret til CCAB, og en ud af 59 patienter, der var allokeret til CCAB, blev konverteret til OPCAB. Postoperativ *stroke* (på hospital) forekom hos en patient i OPCAB-gruppen og en i CCAB-gruppen.

Kognitive måleparametre

Når vi anvendte definitionen: »Mindst to ud af syv mulige deficit i forhold til ved indgangen i studiet«, havde 7,4% af patienterne i OPCAB-gruppen og 9,8% i CCAB-gruppen kognitiv dysfunktion.

Når vi anvendte definitionen: »20% forringelse i kognitiv score sammenlignet med ved indgangen i studiet« var forekomsten af kognitiv dysfunktion 20,4% i OPCAB-gruppen og 23,5% i CCAB-gruppen. Når forringelsen blev defineret i forhold til en Z-score $\geq 1,96$ havde 26,0% i OPCAB-gruppen og 21,6% i CCAB-gruppen kognitiv dysfunktion. Der var ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af kognitiv dysfunktion mellem de to grupper, uanset hvilken definition der blev anvendt.

Diskussion

Så vidt vides er denne undersøgelse det første randomiserede studie, hvori man evaluerer effekten af OPCAB versus CCAB på kognitive funktioner hos ældre patienter i høj operativ risikogruppe. Studiet er karakteriseret ved en høj grad af intern validitet set i lyset af en nøje opgørelse af patientudvalget, ligesom et stort antal patienter indgik i tremånedersopfølgningen, idet kun otte ud af 120 afslog at deltage. Materiale-størrelsen var beregnet på en 60% reduktion i kognitiv forringelse efter tre måneder. Risikoen for en type II-fejl er vigtig, og en mere beskedne reduktion kan ikke udelukkes, men påvisning af en lille forskel på 7-10% ville kræve omkring 3.000 patienter, hvis en type II-fejl på 20% accepteres.

Det er bemærkelsesværdigt, at 20% af 150 valgbare patienter blev ekskluderet på grund af en MMSE-score < 24 . En forklaring kunne være relateret til patientkarakteristika, inklusive alder og dertil hørende arteriosklerose, som kan manifestere sig i andre arterier end koronararterierne.

Den manglende fordel ved at undgå hjerte-lunge-maskine var heller ikke forventet, fordi den generelt anses for at være hovedårsagen til kognitiv dysfunktion og med endnu større indvirkning på ældre patienter med flere følgesygdomme end på øvrige [7]. Forekomsten af kognitiv dysfunktion på 9,8-23,5% i CCAB-gruppen, afhængigt af hvilken definition der blev anvendt, er sammenfaldende med den tidligere påviste forekomst på 4-47% blandt yngre patienter (gennemsnitsalder 55-70 år) i ukontrollerede studier to måneder efter operationen [8].

Årsagen til den begrænsede forskel i kognitive funktioner mellem behandlingsgrupperne i dette studie kan diskuteres ud fra flere vinkler. Når man ser på litteraturen, er definitionen i sig selv afgørende for, om man kan finde signifikant kognitiv dysfunktion. Definitionerne er varierende, og følgelig vil jo flere patienter have kognitiv dysfunktion, des lavere man har fastsat sensitiviteten af den kognitive dysfunktion til at være. Dette niveau er arbitrært fra forskningsgruppe til forskningsgruppe og varierer fra forringelse i 1 SD i en eller flere test over en forringelse på 20% eller 25% i mindst en eller to test

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

til anvendelse af en standardiseret Z-score eller sammensat Z-score. Vores definition af kognitiv dysfunktion var mere restriktiv end »20%-kriteriet« og definitionen med Z-scoren. I dataanalysen af testresultaterne var bedømmelsen baseret på forskelle mellem den post- og den præoperative udførelse. Derfor kan sammenhængen mellem tidlige og sene kognitive parametre muligvis forklares ved *regression toward the mean*, fordi anvendelsen af scorer generelt forfordeler patienter med ringe præoperativ udførelse pga. den »beskyttende« effekt på lav postoperativ udførelse. På den anden side er ISPOCD-testbatteriet i overensstemmelse med konsensusbeslutninger for bedømmelse af kognitive udfald efter hjertekirurgi, ligesom det er testet for sensitivitet blandt ældre CCAB-patienter. Der blev ligeledes taget højde for læringseffekten og antallet af fejl ved at inkludere en kontrolgruppe af raske frivillige i analyserne.

Yderligere forklaring kan tilskrives den korte opfølgingsperiode, fordi der er fundet øget forekomst af kognitiv dysfunktion fra tre til 12 måneder [9], og op til fem år efter CCAB [10]. Endelig kunne det tænkes, at OPCAB-teknikken er en ny kilde til kognitiv dysfunktion pga. nedsat cerebralt perfusionstryk i forbindelse med eleveret centralt venetryk og tilsvarende reduceret arterielt blodtryk kombineret med dislokation af hjertet under den kirurgiske eksponering af hjertets bagside.

Det konkluderes, at ældre patienter, der er i høj postoperativ risikogruppe og gennemgår OPCAB-kirurgi, ikke har større forbedring i kognitive funktioner efter tre måneder end patienter, der gennemgår CCAB-kirurgi.

Korrespondance: Birte Østergaard Jensen, H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, afsnit 2151, DK-2100 København Ø. E-mail: Birtej@rh.dk

Antaget: 25. august 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in *Circulation* 2006;113:2790-5.

Taksigelse: Dette projekt blev støttet af Hovedstadens Sygehusudvalgs forskningsfond, Hjerteforeningen og Lundbeckfonden.

Litteratur

1. Rasmussen LS. Defining postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:761-4.
2. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee to update the 1999 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 2004;110:e340-437.
3. Connolly MW. Current results of off-pump coronary artery bypass surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003;15:45-51.
4. Nasef SA, Roques F, Michel P et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
5. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS et al. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation* 2006;113:2790-5.
6. Møller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* 1998;351:857-61.
7. Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:105-11.
8. Van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC et al. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:632-9.
9. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:1405-12.
10. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.

Kardial sarkoidose – en svær diagnose

Beskrivelse af otte patienter med arytmisk/kardiomyopati udløst af sarkoidose

Overlæge Nils Milman, overlæge Claus B. Andersen & overlæge Svend Aage Mortensen

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret,
Afsnit for Hjerte-lungetransplantation,
Hjertemedicinsk Klinik B og Patologisk Institut

I Danmark diagnosticeres der årligt 400 tilfælde af sarkoidose. Ved autopsi findes granulomer i hjertet hos 30% af patienterne med systemisk sarkoidose [1], men kun hos 5% ses kliniske tegn på kardial involvering [2]. Formentlig findes der en del

patienter med ikkeerkendt kardial sarkoidose. Her beskrives alle de otte patienter, der i 1984-2005 er blevet udredt/behandlet for kardial sarkoidose på Rigshospitalet. Hos tre patienter blev diagnosen først stillet efter en hjertetransplantation (HTx).

Sygehistorier

I. Patienten var en 31-årig kvinde med dilateret kardiomyopati, venstre ventrikel-ejektionsfraktion (LVEF) 23% og mitralinsufficiens. Der var normalt elektrokardiogram (EKG). En myokardiebiopsi viste epitelioidcellegranulomer. Der fandtes