

Peripartum- kardiomyopati – lömsk sjukdom med risk för fördröjd diagnos

SYMPTOM PÅ HJÄRTSVIKT ÄR ETT OBSERVANDUM PERIPARTALT

Peripartumkardiomyopati kännetecknas av nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion (ejektionsfraktion <45 procent) som debuterar sent under graviditeten eller under de första månaderna efter förlossningen, där ingen annan orsak till hjärtsvikt kan identifieras [1-3]. Trots att sjukdomen har varit känd sedan 1700-talet beskrevs tillståndet i medicinsk litteratur först 1849 [4].

Fallbeskrivning

En 31-årig kvinna som 3 veckor tidigare fött tvillingar inkom till akutmottagningen eftersom hon besvärats av dyspné sedan förlossningen. Den aktuella graviditeten komplicerades av preeklampsi, medan de tre föregående hade varit komplikationsfria.

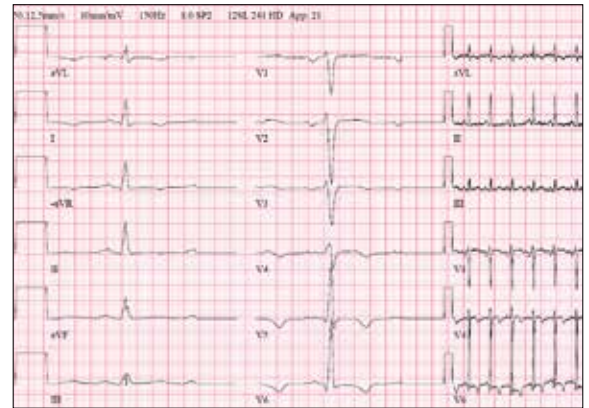
Vid ankomsten hade hon god saturation (98 procent på luft), och blodtrycket var 126/90 mm Hg. Laboratorieprov visade förhöjd nivå av NT-proBNP på 3 247 ng/l (beslutsgräns >125 ng/l), troponin T 19 ng/l (referensvärde <15 ng/l) och D-dimer 0,4 mg/l (referensvärde <0,3 mg/l). EKG (Figur 1) visade sinusrytm med kammarfrekvens på 110 slag per minut, T-negativisering

Tamás Stumpf, överläkare, medicinkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, Region Jönköpings län

Gustav Mattsson, ST-läkare, VO internmedicin

● gustav.mattsson@regiongavleborg.se

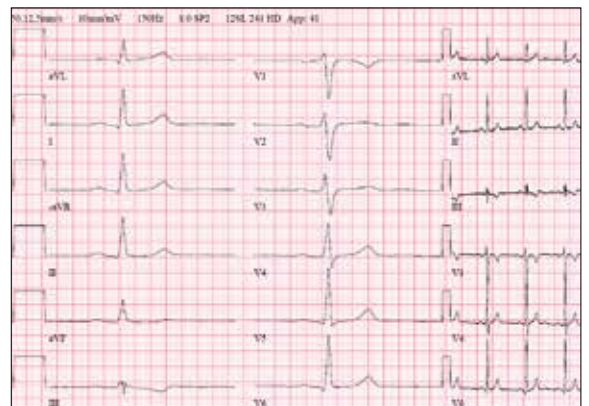
Peter Magnusson, doktorand, överläkare, VO kardiologi; avdelningen för kardiologi, institutionen för medicin Solna, Karolinska institutet, Stockholm; de båda sistnämnda Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg



Figur 1. EKG vid inskrivning visade sinusrytm med 108 slag per minut, QRS-bredd 96 ms och T-negativiseringar anterolateralt.



Figur 2. Ekokardiografi i apikal fyrrumsprojektion visade vänsterkammardilatation.



Figur 3. EKG vid uppföljning 6 månader efter utskrivning visade sinusrytm med 60 slag per minut, QRS-bredd 106 ms och normaliserade T-vågor.

HUVUDBUDSKAP

- Peripartumkardiomyopati är en form av hjärtsvikt som debuterar sent under graviditeten eller de första 5 månaderna efter förlossningen.
- I de flesta fall sker återhämtning av vänsterkammarmfunktionen helt eller delvis de första 6 månaderna.
- I vissa fall är sjukdomen livshotande, och fördröjd diagnostik kan leda till ett komplicerat sjukdomsförlopp och död.
- Patienterna ska behandlas med optimal hjärtsviktsbehandling, och tillägg av bromokriptin ska övervägas.

i avledning I, aVL och V4-6 samt nedsatt R-vågsprogression motsvarande framväggen.

På hjärtintensivvårdsavdelningen bekräftades hjärtsvikt med ekokardiografi (Figur 2), som visade dilaterad vänsterkammare (113 ml/m²) med ejektionsfraktion på 20 procent, normal högerkammarmfunktion och tecken på normalt tryck i lilla kretsloppet, normala klaffar men ett perikardexsudat (8 mm) vid höger förmak utan

»De patofysiologiska mekanismerna vid peripartumkardiomyopati är fortfarande oklara och förefaller komplexa.«

hemodynamisk påverkan. Lungröntgen visade ökad kärleteckning men i övrigt inget anmärkningsvärt.

Vidare utredning med magnetresonanstomografi av hjärtat visade generellt nedsatt rörelse i vänster kammare med dilatation och ejektionsfraktion på 31 procent samt även viss dilatation av högersidiga hjärtrum.

Behandling med furosemid och levosimendan påbörjades, vilket hade god effekt. Sedvanlig behandling med hjärtsviktsläkemedel initierades: ramipril 5 mg som titrerades i två steg under 6 månader till 5 mg 2 gånger dagligen, metoprolol 50 mg som ökades till 50 mg på morgonen och 25 mg till kvällen efter 4 veckor, spironolakton 25 mg och furosemid 40 mg.

Efter diskussion med experter vid universitetssjukhus ställdes diagnosen peripartumkardiomyopati. Behandling med bromokriptin 2,5 mg gavs i doseringen 1 tablett 2 gånger dagligen i 1 vecka, därefter 1 tablett dagligen i 6 veckor. Patienten skrevs ut efter 10 dagar.

Ekokardiografi 3 månader efter utskrivningen visade god återhämtning med ejektionsfraktion på 53 procent (enligt Simpsons metod) och dilaterad vänsterkammare (slutdiastolisk volym 76 ml/m², slutdiastolisk diameter 64 mm) med normal väggjocklek. Höger kammares fria vägg visade god rörlighet, och AV-plansamplituden (23 mm) och perikardvätskan hade gått i regress. Blodprov visade NT-proBNP på 93 ng/l.

Vid nytt EKG 6 månader efter utskrivning hade EKG (Figur 3) förbättrats med normaliserade T-vågor, och vid återbesök efter ytterligare 2 månader kände sig patienten återställd.

Patofysiologi

De patofysiologiska mekanismerna vid peripartumkardiomyopati är fortfarande oklara och förefaller komplexa. Bakomliggande autoimmun genes och viral infektion har föreslagits [5]. Även om peripartumkardiomyopati betraktas som en icke-genetisk hjärtsjukdom förekommer genetiska variationer som associerats med dilaterad kardiomyopati [6, 7]. En förklaring anses vara graviditetsinducerad oxidativ stress med brist på proteinet STAT3 i kardiomyocyterna. Det kan leda till klyvning av prolaktin till 16 kDa-prolaktin, som är kardiotoxiskt genom att trigga apoptos och kan verka antiangiogent [8].

Epidemiologi och riskfaktorer

Incidensen av peripartumkardiomyopati skiljer sig åt mellan olika geografiska områden [5]. Från Haiti rapporteras 1 fall per 300 födselar, från Sydafrika 1 fall per 1 000 födselar och från USA 1 fall per 1 000–4 000 födselar [5, 9–11]. Data från det danska födelseregistret och na-

tionella patientregistret anger en incidens på 1 fall per 10 149 födselar [12].

I en svensk nationell registerstudie uppgick incidensen till 1 fall per 5 719 födselar; samtliga fall med hjärtsvikt från 3 månader före till 6 månader efter partus inkluderades, dock validerades inte diagnosen peripartumkardiomyopati [13]. I samma studie visade sig tvillinggraviditet vara en riskfaktor för preeklampsi (oddskvot 4,4) [13].

Även om den exakta orsaken till peripartumkardiomyopati är okänd har flera potentiella riskfaktorer identifierats [14, 15]:

- tidigare peripartumkardiomyopati
- hög maternell ålder
- afroamerikanskt ursprung
- multiparitet
- obesitas
- rökning
- förlängd värkhämmande behandling
- undernäring
- kokainmissbruk
- låg socioekonomisk status
- tvillinggraviditet
- hypertoni
- preeklampsi
- eklampsi.

Symtom, klinik

Peripartumkardiomyopati diagnostiseras vanligtvis under de första 5 månaderna efter partus och i vissa fall före partus [1, 2]. Oförklarad dyspné är typiskt men också bröstobehag, uttalad trötthet och arytmier. I sällsynta fall kan förloppet vara mera dramatiskt och patienten kan inkomma med kardiogen chock. EKG visar ofta ospecifika ST-T-förändringar, men grenblockering och förlängd QT-tid kan förekomma. I laboratorieprov ses ofta förhöjda värden av CRP, troponin och natriuretiska peptider [1, 2].

Utredning

Vid misstanke om peripartumkardiomyopati ska ekokardiografi utföras. Kompletterande magnetkameraundersökning av hjärtat värderar differentialdiagnoser såsom myokardit, hypertrofisk kardiomyopati, ischemisk hjärtsjukdom, amyloidos eller takotsubokardiomyopati. Ekokardiografiska kriterier för peripartumkardiomyopati utgörs av ejektionsfraktion <45 procent. Ofta ses morfologi såsom vid dilaterad kardiomyopati, men vänsterkammardilatation är inte obligat för diagnosen [2].

Behandling

När patienten inkommer akut behövs ofta diuretikabehandling och ibland läkemedel med vasopressiva och inotropa effekter [2, 3]. I extremt svåra fall kan mekaniskt vänsterkammerstöd eller extrakorporeal membranoxxygenering behövas i väntan på återhämtning eller som brygga till transplantation.

Läkemedelsbehandlingen är densamma som vid hjärtsvikt med reducerad ejektionsfraktion av andra orsaker: betablockerare, angiotensinconverterashämmare (ACE-hämmare) eller angiotensinreceptorblockerare (ARB), ARB med neprilysinhämmare (ARNI) och selektiv aldosteronreceptorblockad [2, 3]. ACE-hämmare/ARB/ARNI ökar risken för fetal skada när de ges

till en oförlöst kvinna, och amning bör undvikas vid behandling med flera av dessa läkemedel [16].

Bromokriptin, en dopaminantagonist som blockerar prolaktinfrisättningen, förefaller vara effektivt vid peripartumkardiomyopati [2, 17]. På grund av ökad risk för tromboemboliska komplikationer i samband med bromokriptinbehandling bör antikoagulantia övervägas [2].

Under perioden av nedsatt vänsterkammerfunktion uttryckt som ejektionsfraktion bör en väst med bärbar defibrillator (wearable cardioverter-defibrillator; WCD) övervägas [18].

Handläggning bör ske multidisciplinärt i samråd med specialister inom kardiologi, gynekologi/obstetrik och pediatrik/neonatologi.

Prognos

Tillgängliga data tyder på att prognosen vid peripartumkardiomyopati varierar med geografisk lokalisering [19]. På Haiti rapporterades mortaliteten efter ett halvår vara 16 procent och i Sydafrika 10 procent, och i USA var 1-årsmortaliteten 6-10 procent [19, 20]. I en dansk studie var 1-årsmortaliteten 3,3 procent [12]. I de flesta fall återhämtar sig vänsterkammaren helt eller delvis de första 6 månaderna [19]. Hjärttransplantation och mekaniskt vänsterkammerstöd krävdes i enstaka fall [19].

Det är viktigt att känna till att upprepad graviditet

innebär risk för återinsjuknande: i en studie utvecklade 21 procent av kvinnor med sedan tidigare normaliserad ejektionsfraktion symtomatisk hjärtsvikt [19]. Kvinnor med nedsatt ejektionsfraktion efter peripartumkardiomyopati bör avrådas från ny graviditet på grund av risk för försämrad hjärtsvikt och risk för död [19].

Kombinerade hormonella preventivmedel bör undvikas på grund av risk för tromboembolism, medan progesteronpreparat anses vara säkra; hormonspiral anses vara det säkraste preventivmedlet [21].

Konklusion

Diagnosen peripartumkardiomyopati kan ofta fördröjas, eftersom symtom kan misstolkas som orsakade av normal graviditet och nyblivna mödrar ofta fokuserar på sina nyfödda barn i stället för sitt eget mående. Med tanke på att sjukdomen är potentiellt livshotande bör vårdpersonal som handlägger höggravida eller nyförlösta kvinnor vara vaksamma på och reagera vid utveckling av hjärtsviktssymtom för att möjliggöra tidig diagnos. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Magnusson har erhållit föreläsararvoden från Abbott, Alnylam, Bayer, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novo Nordisk och Pfizer.

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:FSS7*

REFERENSER

- Azibani F, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15(5):297-06.
- Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096-105.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
- Ritchie C. Clinical contribution to the pathology, diagnosis, and treatment of certain chronic diseases of the heart. *Edinb Med Surg J.* 1849;72(181):325-39.
- Garg J, Palaniswamy C, Lanier GM. Peripartum cardiomyopathy: definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Cardiol Rev.* 2015;23(2):69-78.
- Kamiya CA, Yoshimatsu J, Ikeda T. Peripartum cardiomyopathy from a genetic perspective. *Circ J.* 2016;80(8):1684-8.
- Ware JS, Li J, Mazaika E, et al; IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2016;374(3):233-41.
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 2007;128(3):589-600.
- Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97(12):1765-8.
- Fett JD, Christie LG, Carraway RD, et al. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(12):1602-6.
- Gentry MB, Dias JK, Luis A, et al. African-American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):654-9.
- Ersbøll AS, Johansen M, Damm P, et al. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population-based study of incidence, management and outcome. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1712-20.
- Barasa A, Rosengren A, Sandström TZ, et al. Heart failure in late pregnancy and postpartum: incidence and long-term mortality in Sweden from 1997 to 2010. *J Card Fail.* 2017;23(5):370-8.
- Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1131-41.
- Irizarry OC, Levine LD, Lewey J, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of peripartum cardiomyopathy between African American and non-African American women. *JAMA Cardiol.* 2017;2(11):1256-60.
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-241.
- Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(35):2671-9.
- Reek S. The wearable defibrillator: current technology, indications and future directions. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(1):39-46.
- Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(6):951-62.
- Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2000;140(5):785-91.
- Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2006;32(2):75-81.

SUMMARY

Peripartum cardiomyopathy – risk of delayed diagnosis

Peripartum cardiomyopathy is defined as heart failure, with ejection fraction less than 45% that presents late during pregnancy or the first five months postpartum. Despite being described first in 1849 by Ritchie the

mechanisms behind the disease are still not fully understood. However, oxidative stress during pregnancy and the cleavage of prolactin into its 16 kDa fragment appears to play a role in the pathophysiology of peripartum cardiomyopathy. In addition to optimal therapy for heart failure bromocriptine, an inhibitor of prolactin release, should be considered. Prevalence and prognosis varies

geographically. Most often left ventricular ejection fraction is normalized after six months but sometimes the disease is associated with deteriorating heart failure and death. Therefore it is important for health care professionals caring for women in the peripartum period to be aware of the signs and symptoms of the diagnosis.