

# »Primum nil nocere« första-handalternativ vid takotsubo-kardiomyopati

Vid allvarliga fall bör mekaniskt stöd som brygga till återhämtning prövas

**BJÖRN REDFORS**, ST-läkare, kardiologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset  
bjorn.redfors@wlab.gu.se  
**YANGZHEN SHAO**, läkare

**ELMIR OMEROVIC**, docent, överläkare, kardiologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset; samtliga Göteborg

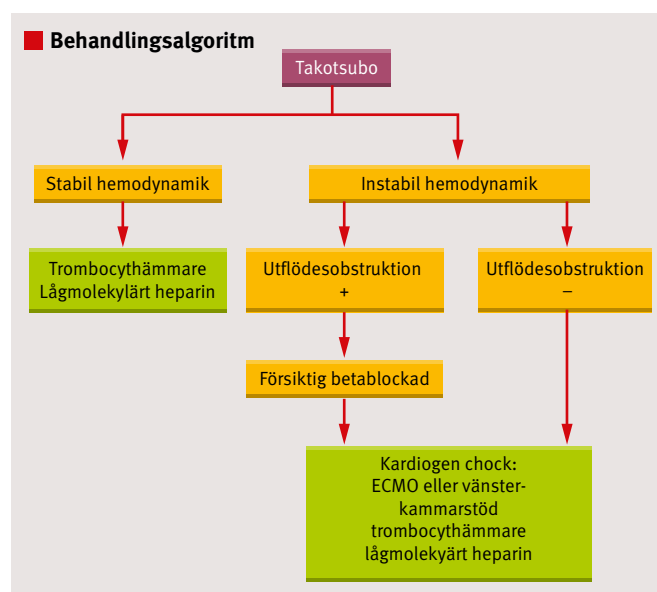
Takotsubo-kardiomyopati, som också går under benämningen stressinducerad kardiomyopati, är ett nyligen beskrivet syndrom som oftast drabbar kvinnor och som för första gången rapporterades i Japan 1991 [1]. Oftast kan man identifiera en utlösande stark emotionell eller fysisk stressfaktor. I typiska fall utvecklar hjärtat utbredd akinesi som involverar stora delar av de apikala vänsterkammarsegmenten. Ofta ses kompensatoriskt hyperkontraktila basala segment, vilket resulterar i en ballongformad vänsterkammarlumen under systole [2, 3].

Takotsubo leder ofta till allvarlig kardiell dysfunktion, som kan progrediera till fulminant hjärtsvikt, kardiogen chock och död. Dessutom är risken för arytmier och tromboembolism påtaglig [4]. Hjärtat kan också bokstavligen talat rupturera. I många fall ses dock snabb och fullständig återhämtning.

Vår uppskattning, baserad på data från Svenska koronarangiografi- och angioplastikregistret (SCAAR), är att åtminstone 50 patienter diagnostiseras med takotsubo-kardiomyopati i Sverige varje månad. Detta skulle innebära att takotsubo är den vanligaste icke-ischemiska formen av kardiomyopati i Sverige. Trots att tillståndet uppmärksammas alltmer i den kliniska vardagen, vet vi mycket lite om syndromet. Det vi vet, baserat på bl a våra egna prekliniska och kliniska observationer [5, 6], är att katekolaminer sannolikt spelar en viktig roll i patogenesen. Vi vet dock inte vilka mekanismer som är inblandade i sjukdomsförloppet. Vi vet inte heller hur hjärtat lyckas hämta sig från en så utbredd akinesi att fullständig återhämtning ter sig osannolik.

Den kliniska bilden är mycket lik den vid akut koronart syndrom [7]. Det är därför sannolikt att patienter med takotsubo har ingått i randomiserade behandlingsstudier av akut koronart syndrom under diagnosen »akut koronart syndrom«. Tyvärr går det inte att dra några slutsatser om behandling av takotsubo från dessa studier, eftersom patienter med takotsubo endast utgör en liten del av studiepopulationen.

Eftersom det finns sparsamt med data kring takotsubo tillgängliga i litteraturen, saknas för närvarande evidensbaserade behandlingsrekommendationer. Varken European Society



**Figur 1.** Förslag till behandlingsalgoritm för patienter med takotsubo-kardiomyopati. ECMO = venoarteriell extrakorporeal membranoxygnering.

of Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA) eller American College of Cardiology (ACC) erbjuder några riktlinjer när det gäller vård av dessa patienter. Det är därför önskvärt med ett multidisciplinärt tänkande, där läkare och vårdpersonal från flera olika områden (invasiv kardiologi, hjärtsvikt, intensivvård etc) medverkar i handläggningen.

I denna artikel diskuterar vi, baserat på såväl egna och andras forskningsresultat som vår kliniska erfarenhet, behandlingsalternativ och rekommendationer för dessa patienter.

## Generella aspekter kring behandling

Ett av de viktigaste utmärkande dragen för takotsubo är spontan återhämtning av kammarfunktionen. Det primära behandlingsmålet är således att stödja andra vitala funktioner och att förhindra komplikationer (Figur 1). I de flesta fall behövs ingen specifik behandling utöver blodförtunnande behandling. Vid cirkulationssvikt bör man tidigt överväga mekaniskt stöd fram till dess att hjärtat återhämtat sig.

## Unikt kardiocirkulatoriskt syndrom

Vid takotsubo är det inte ovanligt att en patient överlever trots att mer än 60 procent av vänsterkammaren är helt stillastående. Vid akut hjärtinfarkt är en så stor skada inte förenlig med överlevnad [8]. Det faktum att majoriteten av patienterna med takotsubo är hemodynamiskt stabila trots så uttalad vänsterkammardysfunktion talar för att takotsubo är ett

## SAMMANFATTAT

**Takotsubo-kardiomyopati** är ett livshotande sjukdomstillstånd som kännetecknas av akut insättande utbredd vänsterkammardysfunktion, som inte kan förklaras av en eller flera kranskärlsockklusioner. **Trots stadigt ökande** incidens världen över saknas behandlingsrekommendationer i såväl europeiska som amerikanska riktlinjer för hjärtsjukvård. **Eftersom tillståndet** i de allra flesta fall är övergående, för-

ordar vi principen »primum nil nocere« (undvik i första hand att skada) framför att extrapolera från behandlingsstrategier framtagna för akut hjärtsvikt av annan etiologi.

**Positiva inotropa** substanser såväl som vasoaktiva substanser bör i möjligaste mån undvikas under den akuta fasen.

**Vid allvarliga fall** där refraktär kardiogen chock utvecklas bör mekaniskt stöd övervägas i ett tidigt skede.

### FAKTA 1. Fallbeskrivningar

**Fall 1.** En tetraplegisk man utvecklade takotsubo-kardiomyopati i samband med avvecklande av en morfinpump. På grund av lågt blodtryck och nedsatt ejektionsfraktion gavs inotrop behandling med framför allt noradrenalin.

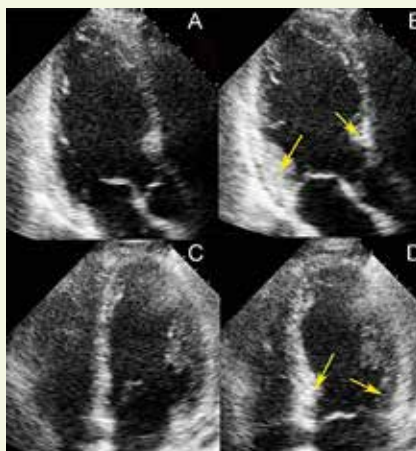
Efter ett par timmar förvärrades hjärtfunktionen ytterligare, och patienten utvecklade kardiogen chock. Ultraljudsundersökning påvisade nu kraftigt nedsatt vänsterkammarmarkfunktion med kontraktioner endast i de mest basala delarna av kamrarna. Beslut fattades om mekaniskt stöd, och patienten förbereddes för ECMO.

Under ingreppet fick patienten hjärtstopp men kunde erhålla ECMO efter 40 minuters hjärt-lungräddning. Angiografi visade normala kranskärl.

Patienten överlevde episoden, och hjärtfunktionen återhämtade sig helt inom ett par veckor.

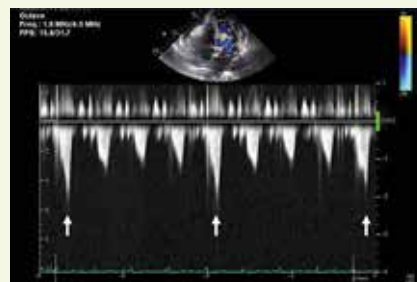
**Fall 2.** En 64-årig kvinna inkom med kraftig central bröstsmärta och ST-höjning i anteriora avledningar. Hon var hypotensiv vid ankomst till kateteriseringslaboratorium med lågt men stabilt systoliskt blodtryck 80–90 mm Hg.

Kranskärlsröntgen kunde inte påvisa någon flödesnedsättning i något kärl, medan



**Fall 1.** Ekokardiografisk dokumentation av gravt nedsatt vänsterkammarmarkfunktion. Över: apikal tvåkammerbild i diastole (A) och systole (B). Under: apikal fyrekammerbild i diastole (C) och systole (D). Notera att nästan hela vänsterkammaren står helt still under hjärtcykeln, undantaget de mest basala delarna av kammaren (pilår).

typisk takotsubobild kunde ses vid ventrikulografi: apikal ballonering med engagemang av ca 60 procent av vänsterkammaren. På



**Fall 2.** Kontinuerlig dopplersignal över vänsterkammarens utflödestrakt vid behandling med aortaballongpump.

grund av misstanke om kardiogen chock, baserat på lågt blodtryck, erhöll patienten aortaballongpump.

Kort därefter försämrades patienten avsevärt med sjunkande blodtryck och allmänpåverkan. Akut ekokardiografi påvisade förhöjd gradient över vänsterkammarens utflödestrakt och sänkt slagvolym vid varje assisterat (4:1) slag. Aortaballongpumpen avlägsnades då omedelbart, varefter slagvolymen näst intill normaliserades.

Patienten återhämtade sig under de kommande dygnet, trots behandling med endast acetylsalicylsyra och fondaparinux.

unik kardiocirkulatoriskt syndrom som skiljer sig markant från akut hjärtinfarkt [9]. Med andra ord är det sannolikt att kompensatoriska mekanismer aktiveras för att bibehålla adekvat perfusion av vitala organ.

Vi och andra har påvisat minskad sympatikustonus, minskad perifer vaskulär resistans och bibehållen hjärtminutvolym hos patienter med takotsubo och uttalad vänsterkammardysfunktion [3]. Vänstersidiga fyllnadstryck är också ofta normala eller endast lätt förhöjda; också det talar för att dessa patienter är relativt väl hemodynamiskt kompenserade.

Dessa fynd står i direkt kontrast mot akut hjärtinfarkt med jämförbart vänsterkammarengagemang, där hjärtminutvolymen typiskt är sänkt och fyllnadstrycken kraftigt förhöjda.

#### Inledande behandling i akutfasen

I nuläget kan vi skilja takotsubo från akut koronart syndrom endast genom att angiografiskt påvisa att kranskärlsanatomien och flödesprofilen omöjliga kan förklara vänsterkammardysfunktionens utbredning. I akutskedet bör därför behandlingsriktlinjer för akut koronart syndrom följas fram till dess att detta tillstånd har uteslutits som differentialdiagnos.

Ventrikulografi kan oftast fastställa diagnosen takotsubo och påvisa såväl de atypiska formerna (inkluderande inverterad, midventrikulär, inferior, anterior, lateral och basal) som typisk takotsubo. Vi rekommenderar att ventrikulografi utförs hos alla patienter där det finns skäl att misstänka tillståndet. Om ventrikulografi inte utförs, måste patienten genomgå akut ekokardiografi för att dokumentera funktionsnedsättningen.

När diagnosen är fastställd bör behandlingen styras av pa-

tientens kliniska tillstånd. Patienterna bör läggas in under telemetriövervakning, eftersom arytmier inte är ovanliga, framför allt hos den icke-försumbara del av dessa patienter där förlängt QTc-intervall dokumenterats [10, 11].

#### »Farmakodynamiska« reflexioner vid behandling

Eftersom katekolamintoxicitet tros spela en viktig roll vid takotsubo, ter sig adrenerg receptorblockad som ett attraktivt behandlingsalternativ. Huruvida sådan blockad är gynnsam vid detta tillstånd är dock fortfarande oklart. I akutfasen skulle behandling med betablockad, i alla fall i teorin, kunna förhindra de maligna kammararytmier som ses hos en betydande del av patienterna [12]. Betablockad skulle också eventuellt kunna förhindra risken för vänsterkammarruptur, en ovanlig men dödlig komplikation vid takotsubo [13]. Betablockad har dock såväl en negativ inotrop som en perifert vasodilaterande effekt och skulle också kunna orsaka en försämring hos dessa patienter, där hjärtfunktionen i stora delar av vänsterkammaren redan är utslagen.

Så länge förståelsen för mekanismerna bakom takotsubo är begränsad och det saknas behandlingsdata från randomiserade kliniska studier hänvisar vi till principen att inte göra skada (primum nil nocere) vid handläggning av dessa patienter.

#### Kliniskt stabila patienter bör följas upp

Vid lindrigare fall förordar vi avhållsamhet från behandling. Blodförtunnande behandling kan dock med fördel ges fram till dess att vänsterkammaren återhämtat sig. Patienten kan skrivas ut tidigt men bör remitteras för uppföljande ekokardiografi för att säkerställa återhämtning av vänsterkammaren och därmed diagnosen. Dessutom kan undersökning med magnetresonanstomografi med fördel göras för att utesluta hjärtinfarkt och myokardit, två tillstånd som inte enbart är viktiga differentialdiagnoser, utan som också kan samexistera med takotsubo eller till och med orsaka tillståndet [14].

Eftersom det finns evidens för att perifer sympatikustonus

»Ett av de viktigaste utmärkande dragen för takotsubo är spontan återhämtning av kammarmarkfunktionen.«

## »Detta innebär att trombosrisken sannolikt är förhöjd hos patienter med takotsubo ...«

är nedsatt vid takotsubo, till skillnad från vid andra kardiella sjukdomstillstånd, kan behandling med vasoaktiva läkemedel vara farlig. Traditionell hjärtsviktsbehandling har inte studerats och bör tills vidare undvikas.

### Hemodynamiskt instabila patienter är en svår utmaning

Hjärtminutvolymen är ofta normal eller endast lätt sänkt, även hos patienter med lågt blodtryck. Det är därför viktigt att eftersöka objektiva tecken till försämrat hemodynamiskt status, tex sjunkande hjärtminutvolym eller hjärtindex, innan beslut tas om att sätta in farmakologisk behandling. 15–20 procent av alla patienter med takotsubo utvecklar dock kardiogen chock, lungödem ses hos 20 procent och maligna kammararytmier i 4 procent av fallen. Mortaliteten är ca 5 procent [3, 7]. Sannolikheten för akut hjärtsvikt med hemodynamisk instabilitet ökar vid ålder >70 år, fysisk/somatisk stressfaktor och ejektionsfraktion <40 procent [15].

En patient med takotsubo som utvecklar hemodynamisk instabilitet är en svår utmaning.

Akut ventrikulografi eller ekokardiografi bör prioriteras för att bedöma graden av vänsterkammarengagemang och huruvida utflödesobstruktion föreligger.

### Utflödesobstruktion hos en fjärdedel

Uppskattningsvis upp till en fjärdedel av alla patienter utvecklar utflödesobstruktion, något som kan komplicera behandlingen väsentligt. Försiktig betablockadbehandling kan ges vid takotsubo med utflödesobstruktion, trots att sådan behandling saknar solid evidens. Denna behandlingsstrategi baseras på idén om att förlängning av diastole och ökad slutdiastolisk volym förhindrar utflödesobstruktion, vilket i sin tur avlastar vänsterkammaren och resulterar i ökad hjärtminutvolym [16]. Högerkammarpacing kan, precis som vid hypertrof obstruktiv kardiomyopati, också övervägas för att motverka utflödesobstruktion.

### Inotropa och vasoaktiva läkemedel bör undvikas

Katekolaminbaserade inotropa och/eller vasoaktiva läkemedel bör i möjligaste mån undvikas. Detta eftersom katekolaminer spelar en viktig roll i patogenesen och det dessutom finns solid evidens för att exogent administrerade katekolaminer kan orsaka takotsubo, förvärra utflödesobstruktion och försena återhämtning av hjärtfunktionen (Fakta 1, fall 1) [2, 5]. Dessutom har vi visat att takotsuboliknande hjärtsvikt kan induceras i djurmodeller genom exogent administrerad katekolamin [6]. Dopamin, noradrenalin, dobutamin, adrenalin och milrinon bör därför betraktas som kontraindicerade vid takotsubo.

Det finns inte heller någon evidens för att den sk kalciumsensitiseraren levosimendan är lämplig vid takotsubo. Levosimendan potentierar effekten av adrenerg receptorstimulering genom att förhindra nedbrytning av cykliskt AMP och har en dosberoende vasodilaterande effekt, något som kan försämra hemodynamiken hos patienter med redan låg perifer vaskulär resistans [17]. Även vasodilaterande läkemedel, tex ACE-hämmare och kalciumantagonister, bör användas sparsamt vid takotsubo, eftersom den perifera vaskulära resistansen ofta är låg.

### Mekaniskt stöd är ett attraktivt alternativ

Vissa kollegor förordar behandling med aortaballongpump hos patienter med takotsubo som utvecklar kardiogen chock

[18]. Aortaballongpump sänker det systoliska och ökar det diastoliska blodtrycket, vilket i bästa fall leder till minskat afterload för vänster kammare och ökat perfusionstryck genom koronarcirkulationen.

Genom att minska blodtrycket mot vilket vänsterkammaren arbetar riskerar dock sådan behandling att orsaka utflödesobstruktion hos patienter med takotsubo, eftersom de basala delarna av vänsterkammaren då tillåts arbeta mot lägre motstånd (Fakta 1, fall 2). Dessutom påvisade IABP-SHOCK II-studien, där patienter med hjärtinfarkt och kardiogen chock randomiserades till aortaballongpump eller medicinsk behandling, inte någon mortalitetsvinst hos de patienter som behandlats med aortaballongpump.

Vi avråder därför från att använda aortaballongpump vid takotsubo [19]. Vi förordar i stället att man hos hemodynamiskt instabila patienter med progredierande kardiogen chock och begynnande multiorgansvikt överväger tidig venoarteriell extrakorporeal membranoxxygenering (ECMO) alternativt mekaniskt vänsterkammare- eller tvåkammarestöd som brygga till återhämtning [20, 21]. Eftersom takotsubo är ett övergående tillstånd, är tillfälligt mekaniskt stöd ett attraktivt alternativ.

### Tromboemboliprofylax så snart diagnosen är fastställd

Förhöjda katekolaminnivåer orsakar trombocytaktivering såväl som aktivering av andra protrombotiska processer. Detta innebär att trombosrisken sannolikt är förhöjd hos patienter med takotsubo [22]. Det faktum att stora delar av vänsterkammaren dessutom ofta är stillastående och blodflödet inom dessa områden är förlångsamt bidrar också till ökad trombosrisk. Vänsterkammartromb ses i en ansenlig andel av fallen; på Sahlgrenska universitetssjukhuset har vi sett tromboemboliska komplikationer hos ca 4 procent av patienterna [3]. Vi påbörjar därför behandling med lågmolekylärt heparin och acetylsalicylsyra och/eller tikagrelor så snart diagnosen är fastställd och intrakraniell blödning har uteslutits.

Det är viktigt att vara medveten om att patienter med intrakraniell blödning eller ischemisk stroke inte sällan utvecklar takotsubo. Det är därför viktigt att utesluta dessa tillstånd innan blodförtunnande behandling ges. Det bör också nämnas att evidens kring värdet av rutinmässig antikoagulantia-behandling vid takotsubo saknas.

Vi rekommenderar 3 månaders antikoagulantia-behandling vid dokumenterad vänsterkammartromb. Vidare förordar vi, förutsatt att kontraindikation inte föreligger, antikoagulantia-behandling hos patienter med utbredd vänsterkammarakinesi fram till dess att vänsterkammaren hämtat sig. Ekokardiografi och magnetkameraundersökning kan påvisa vänsterkammartromber och kan övervägas hos patienter med relativ kontraindikation för antikoagulantia-behandling.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## KLINIK &amp; VETENSKAP ÖVERSIKT

## REFERENSER

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol.* 1991;21:203-14.
2. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *New Engl J Med.* 2005;352:539-48.
3. Schultz T, Shao Y, Redfors B, et al. Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status. *Cardiology.* 2012;122:180-6.
4. Pant S, Deshmukh A, Mehta K, et al. Burden of arrhythmias in patients with Takotsubo Cardiomyopathy (apical ballooning syndrome). *Int J Cardiol.* 2013;170(1):64-8.
5. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1320-5.
6. Shao YZ, Redfors B, Tang MS, et al. Novel rat model reveals important roles of beta-adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;168:1943-50.
7. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:333-41.
8. Page DL, Caulfield JB, Kastor JA, et al. Myocardial changes associated with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1971;285:133-7.
9. Redfors B, Shao Y, Ali A, et al. Are the different patterns of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy explained by regional mechanical overload and demand: Supply mismatch in selected ventricular regions? *Med Hypotheses.* 2013;81:954-60.
10. Bonello L, Com O, Ait-Moktar O, et al. Ventricular arrhythmias during Tako-tsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2008;128:e50-3.
11. Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced »Takotsubo cardiomyopathy« from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol.* 2003;92:230-3.
12. Dib C, Prasad A, Friedman PA, et al. Malignant arrhythmia in apical ballooning syndrome: risk factors and outcomes. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8:182-92.
13. Kumar S, Kaushik S, Nautiyal A, et al. Cardiac rupture in takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Clin Cardiol.* 2011;34:672-6.
14. Collste O, Sörensson P, Frick M, et al. Myocardial infarction with normal coronary arteries is common and associated with normal findings on cardiovascular magnetic resonance imaging: results from the Stockholm Myocardial Infarction with Normal Coronaries study. *J Intern Med.* 2013;273:189-96.
15. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, et al. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1400-1.
16. Migliore F, Bilato C, Isabella G, et al. Haemodynamic effects of acute intravenous metoprolol in apical ballooning syndrome with dynamic left ventricular outflow tract obstruction. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:305-8.
17. Ajiro Y, Hagiwara N, Katsube Y, et al. Levosimendan increases L-type Ca(2+) current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol.* 2002;435:27-33.
18. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation.* 2005;111:472-9.
19. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *New Engl J Med.* 2012;367:1287-96.
20. Redfors B, Shao Y, Omerovic E. Stress-induced cardiomyopathy in a patient with chronic spinal cord transection at the level of C5: Endocrinologically mediated catecholamine toxicity. *Int J Cardiol.* 2012;159(3):e61-2.
21. Bonacchi M, Maiani M, Harmelin G, et al. Intractable cardiogenic shock in stress cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction: is extra-corporeal life support the best treatment? *Eur J Heart Fail.* 2009;11:721-7.
22. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation.* 2008;118:2754-62.

## SUMMARY

Takotsubo cardiomyopathy is a life-threatening condition characterised by acute onset of extensive left ventricular dysfunction that cannot be explained by one or more coronary artery occlusions. Despite an apparently increasing incidence world-wide, no evidence based treatment recommendations exist in European or American guidelines. Because takotsubo is potentially self-healing, treatment of these patients should be based on the »primum nil nocere« principle rather than extrapolation of treatment algorithms developed for acute heart failure of different etiology. Inotropic and vasoactive substances should be avoided in the acute phase. In severely decompensated patients mechanical assist devices should be considered.