



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

Hjerteinsufficiens

DCS vejledning
2007 . Nr. 3

Hjerteinsufficiens

DCS vejledning 2007 . Nr.3

Udgivet august 2007 af :
Dansk Cardiologisk Selskab
Hauser Plads 10
1127 København K
dcs@dadlnet.dk

Copyright © : Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne DCS vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings, og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af DCS vejledningens data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra Dansk Cardiologisk Selskab.

ISBN: 978-87-92010-06-3

Layout: Birger Gregers mDD, Frederiksberg
Tryk: AKA-PRINT A/S

Arbejdsgruppens medlemmer

Overlæge, dr. med. *Kenneth Egstrup*
Sygehus Fyn Svendborg

Overlæge, dr. med. *Hans Eiskjær*
Skejby Sygehus

1. reservelæge, ph.d. *Finn Gustafsson*
H:S Rigshospitalet

Overlæge, dr. med. *Christian Hassager*
H:S Rigshospitalet

Klinikchef, dr. med. *Per Hildebrandt*
Roskilde Amts Sygehus Roskilde

Overlæge, ph.d. *Eva Korup*
Aalborg Sygehus

Professor, overlæge, dr. med. *Lars Køber*
H:S Rigshospitalet

Afdelingslæge, ph.d. *Jess Lambrechtsen*
Sygehus Fyn Svendborg

Klinikchef, overlæge, dr. med. *Bente Kühn Madsen*
H:S Frederiksberg Hospital

Professor, overlæge, dr. med. *Christian Torp-Pedersen*
H:S Bispebjerg Hospital

Overlæge, dr. med. *Peter Søgaard*
Amtssygehuset i Gentofte

Overlæge, ph.d. *Lars Videbæk* (formand)
Odense Universitetshospital

1. reservelæge, ph.d. *Henrik Wiggers*
Skejby Sygehus

Alle medlemmer er fra DCS

Indholdsfortegnelse

Resumé 6

Indledning 7

Kronisk systolisk hjerteinsufficiens 8

- Diagnostik – Alment 9
- Diagnostik – Noninvasiv 10
- Diagnostik – Invasiv 11
- Differentialdiagnostik 12
- Behandling – Non-farmakologisk 13
- Behandling – Farmakologisk 14
- Behandling – devices og kirurgi 18

Non-systolisk hjerteinsufficiens 21

- Diagnose 21
- Prognostisk betydning 23
- Behandling 23

Akut hjerteinsufficiens 24

- Diagnostik – Non-invasiv 24
- Diagnostik – Invasiv 24
- Behandling – Farmakologisk 25
- Behandling – Invasivt 27
- Monitorering af behandlingen 28
- Visitation og behandlingsstrategi ved akut hjerteinsufficiens 29
- Behandlingsstrategi 29

Referencer 31

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) konkluderer om vejledningen vedrørende Hjerteinsufficiens

- Hjerteinsufficiens er et komplekst klinisk syndrom med en høj prævalens og meget dårlig prognose i både sin kroniske og akutte form. Det skønnes at der er 60.000 patienter med kronisk hjerteinsufficiens og et lignende antal med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel uden klinisk hjerteinsufficiens. Årligt er der ca. 11.000 indlæggelser for hjerteinsufficiens i Danmark. Trods forbedrede behandlingstilbud til disse patienter er 1 års mortaliteten omkring 20 %, efter at diagnosen er stillet.
- Ekkokardiografi er den vigtigste enkeltstående diagnostiske undersøgelse for alle former for hjerteinsufficiens.
- Der er omfattende dokumentation for non-farmakologisk, farmakologisk og elektromekanisk behandling af patienter med kronisk systolisk hjerteinsufficiens.
- Det Nationale Indikatorprojekt (NIP)– Hjerteinsufficiens registrerer variable til monitorering af god kvalitet i behandlingen af disse patienter.
- Akut hjerteinsufficiens præsenterer sig klinisk ved hypertensivt lungeødem, kardiogent shock eller dekompenseret kronisk hjerteinsufficiens. Den primære behandling af hypertensivt lungeødem og dekompenseret kronisk hjerteinsufficiens er henholdsvis arteriel vasodilatation og diuretisk behandling.
- Behandlingen af kardiogent shock er særdeles kompliceret, og tidlig overvejelse om overflytning til invasivt center er vigtig.

Dansk Cardiologisk Selskab anbefaler:

- At alle læger der behandler patienter med hjerteinsufficiens kender og følger disse retningslinjer til gavn for patienterne.
- At der bør skabes rammer, både apparatur og arbejdsmæssige, til at alle relevante patienter screenes med EKKO undersøgelse med henblik på at bekræfte eller udelukke hjerteinsufficiens. Samspillet med den primære sektor er her meget vigtig.
- At patientbehandlingen af hjerteinsufficiens bør centreres i Hjertesvigtklinikker, på alle landets hospitaler. Henvisning til invasivt center bør tidligt overvejes hos de akut syge hjertesvigtpatienter.
- At Det Nationale Indikatorprojekt (NIP)- Hjerteinsufficiens tilføres tilstrækkeligt med ressourcer til at monitoreringen på dette område med alvorlig prognose effektivt kan færdigudbygges.

Henrik Steen Hansen
Formand
Dansk Cardiologisk Selskab

Lars Videbæk
Formand
Arbejdsgruppen for Hjerteinsufficiens

Resumé

Hjerteinsufficiens er et komplekst klinisk syndrom med en høj prævalens og en dårlig prognose i både sin kroniske og akutte form. Det skønnes at der i Danmark er 60.000 patienter med kronisk hjerteinsufficiens og et lignende antal med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel uden klinisk hjerteinsufficiens. Årligt er der ca. 11.000 indlæggelser for hjerteinsufficiens i Danmark, men på trods af forbedrede behandlingstilbud til disse patienter er 1 års mortaliteten omkring 20 %, efter at diagnosen er stillet. Hjerteinsufficiens er vanskeligt definerbart og specielt når det drejer sig om non-systolisk hjerteinsufficiens er der ingen international konsensus om definition. I rapporten angives definitioner for kronisk systolisk, non-systolisk og akut hjerteinsufficiens som anbefales af arbejdsgruppen.

Rapporten gennemgår diagnostik af de 3 omtalte former for hjerteinsufficiens, men ekkokardiografi er for alle former den vigtigste enkeltstående undersøgelse. Den omfattende dokumentation for non-farmakologisk, farmakologisk og elektromekanisk behandling af patienter med kronisk systolisk hjerteinsufficiens gennemgås i rapporten og hvor dokumentationen er mindre sikker giver arbejdsgruppen sin anbefaling. Patienter med kronisk systolisk og non-systolisk hjerteinsufficiens har en mortalitet der er sammenlignelig, men de 2 termer refererer til patientgrupper der adskiller sig på mange væsentlige kardialt strukturelle områder samt kliniske karakteristika. På trods af den alvorlige prognose er dokumentationen for behandling af non-systolisk hjerteinsufficiens beskednen, men arbejdsgruppen anbefaler at behandlingen rettes mod både tilgrundliggende og udløsende årsager i tillæg til symptomatisk behandling.

Akut hjerteinsufficiens præsenterer sig klinisk ved hypertensivt lungeødem, kardiogent shock og dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens. Disse kliniske præsentationer anvendes i forbindelse med akut visitation og behandling. Af de 3 former er dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens langt den hyppigste præsentationsform, mens kardiogent shock kun udgår få % af indlæggelser for akut hjerteinsufficiens. Den primære behandling af hypertensivt lungeødem og dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens er henholdsvis arteriel vasodilatation og diuretisk behandling. Behandlingen af kardiogent shock er særdeles kompliceret og indebærer intensiv overvågning samt behandling med adskillige inotropiske og vasoaktive farmaka samt revaskularisering

og mekanisk cirkulationsstøtte. Tidlig overvejelse om overflytning til invasivt center er derfor vigtig.

- Hjerteinsufficiens er et komplekst klinisk syndrom med en høj prævalens og meget dårlig prognose i både sin kroniske og akutte form.
- Rapporten angiver definitioner for kronisk systolisk, non-systolisk og akut hjerteinsufficiens.
- Ekkokardiografi er den vigtigste enkeltstående diagnostiske undersøgelse for alle former for hjerteinsufficiens.
- Der er omfattende dokumentation for non-farmakologisk, farmakologisk og elektromekanisk behandling af patienter med kronisk systolisk hjerteinsufficiens.
- Patienter med non-systolisk og kronisk systolisk hjerteinsufficiens har en mortalitet der er sammenlignelig, men de 2 termer refererer til patientgrupper der adskiller sig på mange væsentlige områder.
- Dokumentationen for behandling af non-systolisk hjerteinsufficiens er beskednen, men arbejdsgruppen anbefaler at behandlingen rettes mod både tilgrundliggende og udløsende årsager i tillæg til symptomatisk behandling.
- Akut hjerteinsufficiens præsenterer sig klinisk ved hypertensivt lungeødem, kardiogent shock og dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens.
- Den primære behandling af hypertensivt lungeødem og dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens er henholdsvis arteriel vasodilatation og diuretisk behandling.
- Behandlingen af kardiogent shock er særdeles kompliceret, og tidlig overvejelse om overflytning til invasivt center er vigtig.

Indledning

Hjerteinsufficiens er en fællesbetegnelse for en heterogen sygdoms-
enhed, der alene har det til fælles at udgangspunktet er en kardial
dysfunktion. Hjerteinsufficiens har forskellige kliniske og objektive
manifestationer bl.a. kronisk vs. akut og systolisk vs. non-systolisk.
Dansk Cardiologisk Selskab udgav i 1997 den første kliniske klarings-
rapport om diagnostik og behandling af hjerteinsufficiens. Denne rap-
port blev i 2002 suppleret af en rapport der væsentligst fremhævede
områder, hvor der i den mellemliggende periode var tilkommet ny vi-
den. Begge rapporter omhandlede langt overvejende kronisk systolisk
hjerteinsufficiens. Klinisk er både non-systolisk og akut hjerteinsuf-
ficiens hyppige og væsentlige problemstillinger, om end vor viden om
diagnostik og behandling af disse manifestationer er mere begræn-
sede. Dansk Cardiologisk Selskab ønskede derfor at få udarbejdet en
rapport der både opdaterede ny viden opnået siden 2002 samt om-
handlede de sidstnævnte hyppige problemstillinger. Der blev i foråret
2006 nedsat en arbejdsgruppe med følgende kommissorium:

*»Der ønskes udarbejdet en rapport om baggrund, diagnostik og
behandling af hjerteinsufficiens. Der ønskes en rapport der væsentligst
omhandler kronisk systolisk hjerteinsufficiens, men også non-systolisk
hjerteinsufficiens ønskes grundigt behandlet. Der ønskes desuden et
omfattende afsnit der grundigt omhandler diagnostik og behandling af
akut hjerteinsufficiens«.*

Rapporten er bygget op med dette kommissorium som skabelon,
således at der først er et omfattende afsnit om diagnostik og be-
handling af kronisk systolisk hjerteinsufficiens, efterfulgt af et kor-
tere afsnit om non-systolisk hjerteinsufficiens. Afsluttende er der et
omfattende afsnit om diagnostik og behandling af akut hjerteinsuffi-
ciens. Der er ved udarbejdelsen af rapporten ikke foretaget vurdering
omkring styrke- og evidensniveau af forskellige udsagn, men der er i
teksten angivet hvilken dokumentation anbefalinger hviler på. Hvor
der kun er beskeden eller slet ingen dokumentation for anbefalinger
har arbejdsgruppen angivet dette, men har ikke undladt at komme
med anbefalinger.

Kronisk systolisk hjerteinsufficiens

Definition

En entydig definition af hjerteinsufficiens er ikke mulig, men arbejdsgruppen er enig om følgende beskrivelse.

Kronisk systolisk hjerteinsufficiens

Hjerteinsufficiens er et klinisk syndrom med tegn på væskeretention, åndenød eller træthedsfølelse, i hvile eller under anstrengelse, og med objektive tegn på reduceret systolisk funktion af venstre ventrikel i hvile. Sidstnævnte vil næsten altid være påvist ved ekkokardiografi, der må betragtes som en obligatorisk undersøgelse for at stille diagnosen. Såfremt der efter ekkokardiografi fortsat er tvivl om diagnosen, støtter bedring af symptomer efter start af specifik behandling at diagnosen er korrekt.

Epidemiologi

Antallet af patienter med hjerteinsufficiens har været stigende gennem de sidste årtier på grund af den demografiske udvikling i befolkningen og på grund af bedret overlevelse efter akut koronart syndrom. Det anslås, at der er 60.000 patienter med hjerteinsufficiens i Danmark, samt et lignende antal med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel uden klinisk hjerteinsufficiens¹. Den gennemsnitlige alder for patienter med hjerteinsufficiens er 72 år, og prævalensen stiger med alderen. Således har ca. 5 % af befolkningen over 75 år hjerteinsufficiens, mens tallet er over 10 % ved alder over 85¹. Ætiologien er i ca. halvdelen af tilfældene iskæmisk hjertesygdom, mens resten deles mellem hypertension, klapsygdom, idiopatisk dilateret kardiomyopati samt ikke erkendte årsager² (tabel 1).

Hospitalsindlæggelse for hjerteinsufficiens har som en konsekvens heraf ligeledes været stigende i samme periode. I 2002 registreredes over 11.000 indlæggelser for hjerteinsufficiens i Danmark³, og genindlæggelser indenfor 1 år er hyppig.

I en netop offentliggjort europæisk undersøgelse⁴, fordelte den kliniske præsentation af patienter indlagt for hjerteinsufficiens sig således: dekomenseret hjerteinsufficiens (65 %), lungeødem (16 %), hjerteinsufficiens og hypertension (11 %), kardiogen shock (4 %), højresidig hjerteinsufficiens (3%). Af alle indlæggelser udgjorde nydiagnosticeret hjerteinsufficiens 42 %, og heraf var størstedelen udløst af akut koronart syndrom. De hyppigste årsager til hospitalise-

ring af patienter med kronisk hjerteinsufficiens var non-compliance, arytmi og klapdysfunktion⁴.

Dødeligheden er stadig betragtelig trods store forbedringer i behandlingstilbud, med en 1-års mortalitet på op mod 50 % for de mest symptomatiske^{5,6}. Danske data har vist en 1-års mortalitet på 20 % efter at diagnosen er stillet. Da der er en del diagnostiske problemer i eksisterende opgørelser er den gennemsnitlige mortalitet usikker. Det formodes at den mediane restlevetid ved diagnosetidspunkt er 4-5 år. Denne restlevetid er afhængig af funktionsklasse og co-morbiditet.

Patofysiologi

Dysfunktion af venstre ventrikel starter oftest med en myokardieskade eller længerevarende belastning af myokardiet. Myokardieskaden/påvirkningen medfører ændringer i hjertets struktur og geometri. Disse ændringer benævnes remodellering og kan ultimativt medføre objektivt målbar kammerdilatation og/eller hypertrofi. Remodelleringen er som regel led i en *circulus vitiosus* med tiltagende wall-stress og aftagende myokardiefunktion. Denne proces kan have stået på længe før der udvikles symptomer og forløbet afhænger af mange andre faktorer. Således vil progression af hypertension, diabetes, koronarsygdom og udvikling af arytmi medvirke til at fremprovokere kliniske symptomer på hjerteinsufficiens. Hos nogle patienter vil den primære manifestation være pludselig død.

De patofysiologiske mekanismer ved hjerteinsufficiens er afhængige af den tilgrundliggende ætiologi. Fælles er dog en neuronendokrin aktivering som følge af eller fælles med remodellering af myokardiet. Den neuronendokrine aktivering er primært en øget aktivitet i sympaticus, øget aktivitet i renin angiotensin aldosteron systemet og øget aktivitet af vasopressin. Det medfører blandt andet frigørelse af noradrenalin, aldosteron, renin og vasopressin. Det patofysiologiske resultat ved denne aktivering er perifer vasokonstriktion, væskeophobning og øget slutdiastolisk tryk i venstre atrium og ventrikel.

Klinisk opdeling ved hjerteinsufficiens

Hjerteinsufficiens er et komplekst syndrom, som kan opdeles på mange måder. Ud over inddeling i akut og kronisk er det operationelt i den daglige klinik at inddele patienterne ud fra deres kliniske præsentation eller deres symptomer ved anstrengelse. New York Heart

Tabel 1

| Kardiale årsager til hjerteinsufficiens |
|---|
| Iskæmisk hjertesygdom |
| Hypertension |
| Takyarytmier, spec. atrieflimren |
| Bradyarytmi |
| Klapsygdomme |
| Kardiomyopati (familiær, diabetes, alkohol, medikamentelt o.a.) |
| Myocarditis |
| Perikardiesygdomme |
| VSD/coarctatio aortae |
| Non-kardiale årsager til hjerteinsufficiens |
| Anæmi |
| Infektion |
| Thyroidea sygdomme |
| Forgiftninger, kemoterapi |
| Volumen overbelastning |

Tabel 2

| NYHA klasse |
|---|
| I Ingen fysisk begrænsning. Almindelig fysisk aktivitet medfører ingen dyspnø, træthed eller palpitationer |
| II Let begrænsning i fysisk aktivitet. Ingen gener i hvile, men almindelig fysisk aktivitet (trappegang til 2. sal, græsplæneklipning, støvsugning, bære tungere indkøb) medfører nogen dyspnø, træthed og/eller palpitationer. |
| III Udtalt begrænsning af fysisk aktivitet. Ingen gener i hvile, men lettere fysisk aktivitet (gang på flad vej, af- og påklædning, trappegang til 1. sal) medfører mere udtalte symptomer |
| IV Symptomer er til stede i hvile og øges ved enhver form for fysisk aktivitet. |

Tabel 3

| |
|--|
| KILLIP inddeling |
| <i>Killip klassifikationen er baseret på lungestetoskopi og blodtryk.</i> |
| Stadie I: Ingen tegn på hjerteinsufficiens. |
| Stadie II: Hjerteinsufficiens med lungestase. Krepitation over nedre halvdel af lungerne. |
| Stadie III: Svær hjerteinsufficiens med lungeødem. Krepitation overalt. |
| Stadie IV: Kardiogent shock. Systolisk BT < 90 mmHg samt tegn på perifer hypoperfusion. |

Association funktionsklasse (NYHA I-IV) (tabel 2) og Killip klassifikationen (tabel 3) anbefales af arbejdsgruppen.

Opdeling af patienterne i 4 NYHA funktionsklasser er et forsøg på at klassificere patienterne i forhold til deres fysiske formåen. Klassifikationen er et valideret og klinisk vigtigt »redskab« til medicinregulering og indikation for biventrikulær pacemaker. Opdelingen indeholder endvidere prognostisk information.

Tilstanden forværres gradvist hos en del patienter, mens mange er stabile på samme funktionsniveau gennem flere år. Efter episoder med forværring vil en del vende tilbage til det tidligere stabile niveau. Ofte vil medicinsk behandling føre til forbedring i NYHA klasse, mens den ventrikulære funktion ofte er uændret. Således er sammenhængen mellem NYHA klasse og grad af venstre ventrikel systolisk dysfunktion ganske dårlig, og mange ekstrakardielle faktorer bidrager til symptomerne.

Specielle danske forhold

Registrering af hjerteinsufficiensdiagnosen (ICD 10: I11.0, I50, I42 and J81) er formentlig ikke særlig nøjagtig til at registrere antallet af tilfælde i Danmark. Den diagnostiske sensitivitet er lav (< 40 %), mens specificiteten er høj (>90 %). En revidering af hjerteinsufficiens kodingen er under udarbejdelse. Det Nationale Indikatorprojekt (NIP) er en dansk registrering af udvalgte procesvariable til at definere god kvalitet for udredning og behandling af hjerteinsufficiens i Danmark. Der registreres aktuelt 10 indikatorer, men der sker formentlig i nær fremtid en revision samt reduktion i antal af disse indikatorer. Indikatorer samt resultater på lands-, regions- og afdelingsniveau kan ses på www.sundhed.dk.

Diagnostik – Alment

Anamnese

Anamnesen er vigtig til afklaring af symptomer, aktuelle NYHA klasse samt årsagen/årsagerne til hjerteinsufficiens (tabel 1). Anamnesen bør indeholde information om risikofaktorer (diabetes, hypertension, rygning, lipidstatus og familiær disposition), samt aktuell medicinering.

Karakteristiske symptomer ved hjerteinsufficiens er dyspnø, træthed og ødemtendens.

Objektiv undersøgelse

Ved objektiv undersøgelse vurderes de kliniske tegn på hjerteinsufficiens, herunder krepitation ved lungestetoskopi, perifer ødemer, halsvenestase, hepatomegali og ascites. Desuden vurderes mislyde ved hjertestetoskopi med henblik på eventuelt klapsygdom som årsag til hjerteinsufficiens. Disse tegn er uspecifikke og behæftet med betydelig interobserver variation, ligesom de kan mangle selv ved svær kardial dysfunktion. Objektiv undersøgelse omfatter tillige det alment indtryk inklusiv over-/undervægt, vurdering af eventuel hypo- eller hypertyreoidisme og mistanke om anæmi.

Elektrokardiografi

EKG bør tages hos alle patienter med mistænkt hjerteinsufficiens. Abnormt EKG er ikke i sig selv diagnostisk for hjerteinsufficiens, men bidrager til vurdering af eventuel tilgrundliggende sygdom, som tegn på iskæmisk hjertesygdom, venstre- eller højresidig ventrikulær hypertrofi, overledningsforstyrrelser og eventuelle arytmier, primært atrieflimren. EKG vil ofte være abnormt ved hjerteinsufficiens.

Røntgen af thorax

Bør indgå i den initiale vurdering af en patient med dyspnø og mistænkt hjerteinsufficiens. Formålet med thoraxrøntgen er primært differentialdiagnostisk til påvisning af lungesygdomme, udelukkelse af tumorer, vurdering af pneumothorax mm. Røntgen af thorax kan også være indiceret i tvivlstilfælde til påvisning af lungestase og pleuraeksudat.

Biokemiske analyser

Bloodprøver anvendes ikke til diagnostik af hjerteinsufficiens, men tages rutinemæssigt for at vurdere elektrolytter samt nyrefunktion før og under opstart/optitrering af medicinsk behandling. Endvidere anvendes blodprøver til at påvise organdysfunktion som komplikation til hjerteinsufficiens, samt comorbiditet og risikofaktorer.

Biokemiske analyser kan opdeles i:

- *rutineblodprøver* (natrium, kalium og kreatinin),
- *blodprøver til påvisning af udløsende sygdomme* (hæmoglobin, leverfunktionsprøver, thyroideaprøver),
- *blodprøver til afdækning af risikofaktorer/comorbiditet* (lipider og plasma-glukose),
- *specialanalyser der bidrager til diagnostik og prognosevurdering af hjerteinsufficiens* (f.eks. natriuretiske peptider).

Natriuretiske peptider

De natriuretiske peptider, specielt Brain Natriuretic Peptide (BNP) og dets split-produkt NT-proBNP har vist sig værdifulde ved vurdering af patienter med dyspnø mhp. indikation for videre udredning for hjerteinsufficiens, vurdering af patienter med akut hjerteinsufficiens ligesom der indeholdes prognostisk information.

Vurdering af patienter med kronisk dyspnø

Hos patienter henvist til ekkokardiografi fra primærsektoren på grund af symptomer forenelige med hjerteinsufficiens, har en forhøjet BNP / NT-proBNP koncentration en sensitivitet på 95-100 % og en specificitet på ca. 50 % for objektivt bestemt kardial dysfunktion. Den høje sensitivitet medfører en meget lille risiko for at overse en patient med hjerteinsufficiens. BNP / NT-proBNP kan anbefales som »rule-out« test i almen praksis – når ekkokardiografi ikke er let tilgængelig – hos patienter med mistænkt hjerteinsufficiens på baggrund af symptomer. Diskriminative værdier er: NT-proBNP: 125 pg/ml (14 pmol/l) ⁷, BNP: 11-20 pg/ml ⁸.

En række faktorer kan påvirke BNP / NT-proBNP niveauet, som er højere hos ældre, hos kvinder, ved nedsat nyrefunktion (s-kreatinin > 200 pmol/l), atrieflimren, venstre ventrikel hypertrofi, aortastenose og mitralinsufficiens og lavere ved adipositas og visse former for medicinsk behandling. Primært er det største problem dog alderen, hvorfor der overvejes aldersspecifikke beslutningsgrænser.

Understøttende for anvendelsen er en meget stærk prognostisk værdi for død og indlæggelse hos patienter med hjerteinsufficiens ⁹.

Vurdering ved akut, indlæggelseskrævende dyspnø

Ved primær vurdering af patienter med akut opstået åndenød har BNP / NT-proBNP måling (med beslutningsværdier på henholdsvis ca. 100 pg/ml ¹⁰ og 300 pg/ml ¹¹) vist sig nyttigt til udelukkelse af en eventuel kardial årsag. Ved anvendelse af en højere grænse for »oplagt« kardial årsag kan populationen inddeles i 3 grupper: en gruppe med meget stor sandsynlighed for kardial årsag, en gruppe med meget lille sandsynlighed for kardial årsag, og en intermediær gruppe, som bør undersøges nærmere. Den kliniske anvendelse af BNP / NT-proBNP til dette formål er dog endnu ikke endeligt afklaret.

BNP / NT-proBNP til vejledning af behandling

Enkelte studier har vist effekt af BNP / NT-proBNP guidede behandling hos patienter med hjerteinsufficiens i stabil fase. På nuværende tidspunkt kan dette ikke anbefales, men studier over anvendelsen til styring af behandlingsintensitet og kontrol under behandlingen er pågående.

Lungefunktionsundersøgelse

Undersøgelsen vil være indiceret i tilfælde af tvivl om hjerteinsufficiens diagnosen samt ved mistanke om lungesygdom som konkurrerende årsag til symptomer.

Man skal være opmærksom på, at inkompeniseret hjerteinsufficiens med lungestase i sig selv påvirker lungefunktionsparametre, eksempelvis ved at nedsætte FEV 1.

I tvivlstilfælde skal lungefunktionsundersøgelse hos patienter med verificeret hjerteinsufficiens gentages efter optimering af hjerteinsufficiens behandlingen.

Diagnostik – Noninvasiv

Ekkokardiografi

Ekkokardiografi er den væsentligste enkeltundersøgelse ved tegn på eller mistanke om hjerteinsufficiens. Transtorakal ekkokardiografi er en noninvasiv teknik, hvor der kan foretages vurdering af kammerdimensioner og geometri, vægtykkelser, systolisk regional og global funktion, diastolisk funktion, vurdering af intrakardiale trykforhold, samt vurdering af hjertets klapforhold.

En ekkokardiografisk undersøgelse kan indeholde oplysninger om genesen til hjerteinsufficiens samt oplysninger om prognosen ved at anvende en integreret vurdering af den systoliske funktion og diastoliske funktion samt intrakavitære trykforhold. Integrering af ekkokardiografiske mål og parametre giver mulighed for vurdering af systolisk funktion, diastolisk funktion, intrakardiale trykforhold og udlede prognostiske informationer. Rutinemæssige ekkokardiografiske kontroller ved hjerteinsufficiens er ikke indiceret.

Systolisk funktion

Traditionelt udtrykkes venstre ventrikels systoliske funktion som venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF/EF). Det har længe været kendt, at en reduceret LVEF har prognostisk betydning, især hvis den er reduceret til < 40 % ¹². Der er ikke en vedtagen måde til vurdering af EF, idet man kan anvende M-mode både semikvantitativt og kvantitativt, biplan planimetri af ortogonale apikale billeder (Simpsons biplan metode)¹³, samt regional vurdering af den systoliske myokardielle funktion med venstre ventrikel opdelt i 9 ¹⁴ eller 16 segmenter ¹². Mange anvender en integreret semikvantitativ vurdering af disse metoder (eye balling), hvilket har vist sig ligeværdigt med Simpsons biplan metode i øvede hænder. Bestemmelse af EF er uanset anvendelse af metode behæftet med en ikke ubetydelig usikkerhed betinget af en række faktorer, bl.a. ekkokardiografiske indblikforhold, definering af endokardiet og undersøger forhold ¹⁵.

Anvendelse af vævsdoppler har vist, at venstre ventrikels longitudinelle funktion kan være nedsat ved normal EF ^{16, 17}. Venstre ventrikels systolisk funktion er således et komplekst sammenspil mellem radial, longitudinal og formentlig også torsionsbevægelse.

Diastolisk funktion

Der er tiltagende fokus på vurdering af den diastoliske funktion hos patienter med hjerteinsufficiens, især ved normal EF. Den ekkokardiografiske vurdering giver oplysninger om prognose og en noninvasiv vurdering af venstre ventrikels diastoliske tryk. Vurdering af venstre ventrikels diastoliske tryk udføres som beskrevet nedenfor.

Mitral inflow

Med pulsed Doppler ekkokardiografi kan mitral inflow kurven bestemmes. Ved sinusrytme består denne af en E- og en A-tak som udtryk for fyldningen af venstre ventrikel. Fyldningen af venstre ventrikel er en aktiv proces, som er energikrævende og er blandt andet afhængig af venstre ventrikels relaksationsevne og stivhed. Hvis venstre ventrikels relaksation er nedsat ses ofte et karakteristisk mønster med lav E-hastighed og høj A-hastighed samt forlænget decelerationstid af E-takken. Et billede, som er aldersafhængigt, og som også kan ses ved hypertrofi af venstre ventrikel ¹⁸. Ved tiltagende stivhed af venstre ventrikel stiger E-taks højden, og decelerationstiden falder. Dette ekkokardiografiske billede er forbundet med forhøjet fyldningstryk og en dårlig prognose ¹⁹.

Et tilsyneladende normalt forhold mellem E- og A-takken kan være udtryk for patologiske fyldningsforhold. Til nærmere belysning af dette kan anvendes color M-mode med bestemmelse af flow propagation velocity²⁰ eller vævsdoppler med forholdet mellem E-takken og den tilsvarende vævsdoppler E-tak målt i mitral annulus (E/é). Dette forhold har givet værdifuld information om fyldningsforhold og prognose²¹.

Volumen af venstre atrium

Venstre atrium er forbindelsen mellem det pulmonale venøse kargebet og venstre ventrikel. Ved en vedvarende trykbelastning af venstre atrium, som kan forekomme i forbindelse med venstre ventrikel dysfunktion, vil venstre atrium dilatere. Venstre atriums størrelse kan derfor betragtes som en markør på forhøjet fyldningstryk af venstre ventrikel. Ekkokardiografisk vurdering af venstre atriums volumen er relateret til prognosen ved akut myokardieinfarkt²².

Intrakardiel højre- og venstresidig trykvurdering.

De venstresidige intrakardielle trykforhold og fyldningsforhold kan som anført vurderes ved anvendelse af en kombination af mitral inflow kurven, color M-mode og vævsdoppler bestemmelse. Herudover bidrager venstre atriums volumen til en vurdering af mere kronisk forhøjede tryk. På højre side vurderes tryk i højre atrium ud fra vena cava inferior forhold i forbindelse med respiration, højre ventrikels og det systoliske pulmonaltryk ud fra gradienten i en eventuel tricuspidal insufficiens.

Stress ekkokardiografi

Dobutamin stress ekkokardiografi kan anvendes til vurdering af iskæmi, viabilitet samt kontraktile reserve²³. Denne undersøgelse anvendes kun i beskednen udstrækning i Danmark.

Tabel 4

| Ekkokardiografiske forhold og parametre, der bør vurderes ved / mistanke om hjerteinsufficiens | |
|--|---|
| Anatomi: | Kammerdimensioner inklusiv volumen af venstre atrium. Klapforhold. Perikardiet. |
| Funktion: | LVEF: venstre ventrikels systoliske funktion målt med Simpsons biplan metode, segment vurdering eller eye balling. Diastolisk funktion: mitral inflow kurver med bestemmelse af E- og A-taks højde, decelerationstid af E-takken |
| Tryk: | Pulmonal tryk: bestemmelse af returgradienten ved tricuspidal-insufficiens. Slutdiastolisk tryk: forholdet mellem E-tak og vævsdoppler e-tak målt i mitral-annulus. |

Nuklearkardiologiske metoder

Isotopventrikulografi kan anvendes til bestemmelse af venstre ventrikels uddrivningsfraktion, og der er en rimelig korrelation mellem LVEF opnået ved isotopventrikulografi og MR-skanning²⁴. Myokardiets perfusion og glukosemetabolisme kan vurderes non-invasivt med Positron Emission Tomografi (PET) og Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Dysfungerende myokardium kan have bevaret optagelse af perfusions- og/eller glukose tracers, som tegn på at det er »viabelt«, og kan bedre pumpefunktionen efter revaskularisering.

MR-skanning

MR-skanning er en meget akkurat og reproducerbar billeddannende teknik til vurdering af både venstre og højre ventrikels volumen og regionale samt globale funktion²⁵. MR-skanning er derfor velegnet i forskningssammenhæng, men på grund af tilgængelighed og tidsforbrug vil den kun være anvendelig hos et begrænset antal patienter.

Infusion af gadoliniumholdigt kontrastmiddel i forbindelse med MR-scanning kan anvendes til identificering af viable eller nonviable myokardiesegmenter²⁶.

Arbejds-EKG

Arbejds-EKG er ofte af begrænset diagnostisk værdi. Derimod kan et arbejdsforsøg eventuelt udført som cykeltest med maksimal iltoptagelse eller en 6 minutters gangtest give værdifuld prognostisk information²⁷.

Diagnostik – Invasiv

Koronararteriografi

Koronararteriografi (KAG) indgår som led i rækken af undersøgelser, der kan bruges til afklaring af årsagen til hjerteinsufficiens. KAG bør udføres hvis undersøgelsen kan få terapeutiske konsekvenser, og der ikke foreligger kontraindikationer. Multislice CT scanning til fremstilling af koronararterierne vil formentlig kunne foretages hos nogle patienter i stedet for KAG.

Højresidig hjertekateterisation

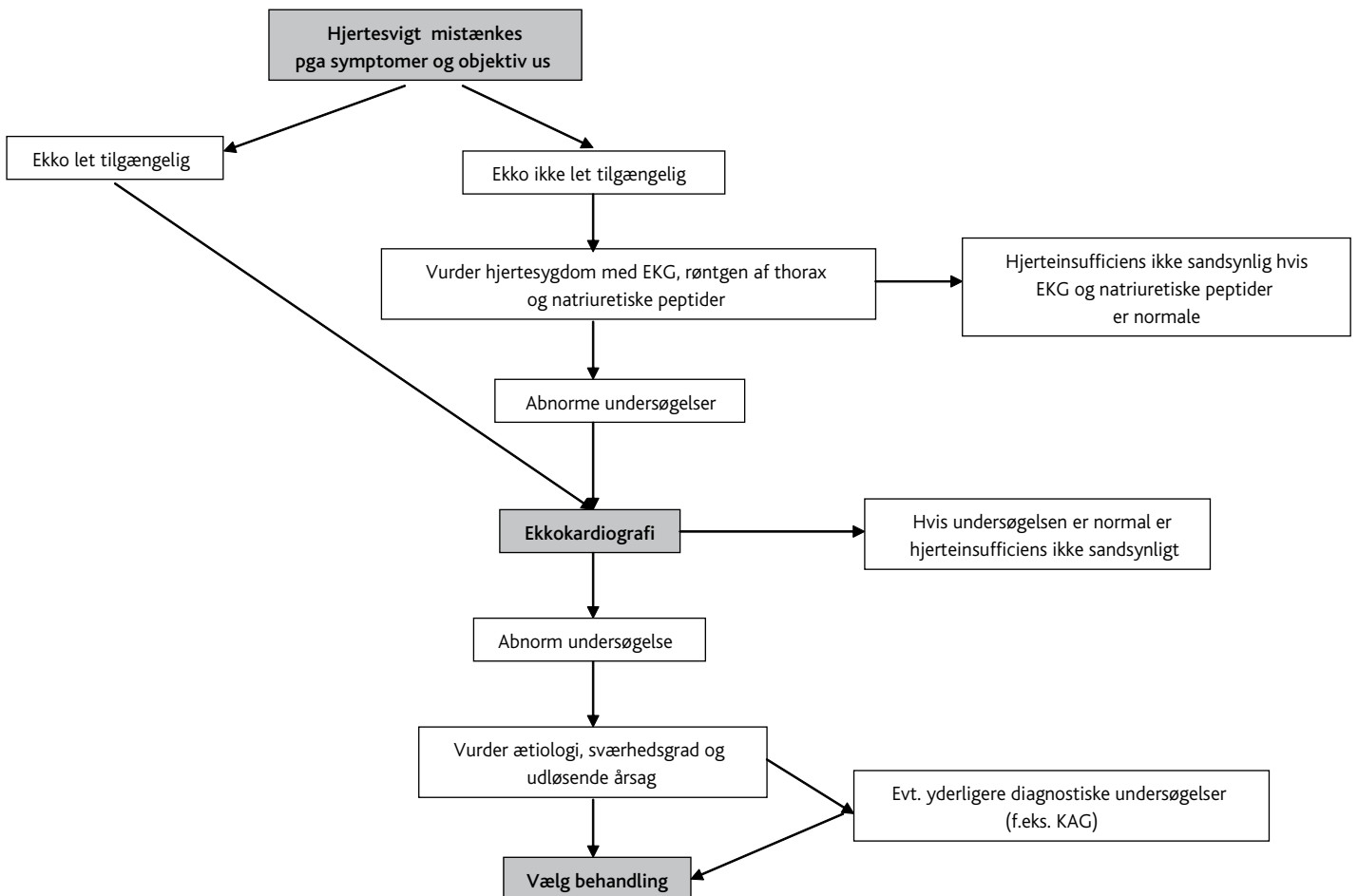
Ved højresidig hjertekateterisation måles tryk i de højresidige kamre, arteria pulmonalis samt i indkilingsposition i lungekredsløbet. Endvidere kan måles cardiac output, ilt saturation og modstand i lungekredsløbet. Højresidig hjertekateterisation er generelt ikke indiceret ved kronisk hjerteinsufficiens. Undersøgelsen er kun indiceret såfremt man overvejer hjertetransplantation, eller såfremt myokardiobiopsi findes indiceret til afklaring af en specifik ætiologisk problemstilling.

Differentialdiagnostik

Generelt er de enkelte symptomer ikke særlig sensitive eller specifikke, mens en samling af symptomer vil øge sensitivitet og specificitet. Det hyppigst forekommende symptom åndenød kan således skyldes en lang række andre tilstande som nedsat lungefunktion, overvægt, dårlig kondition og anæmi.

Derfor er en grundig differentialdiagnostisk udredning ofte nødvendig for at udelukke andre årsager ved hjerteinsufficiens, specielt ved non-systolisk hjerteinsufficiens, hvor de billeddiagnostiske modaliteter er mindre specifikke og sensitive end ved systolisk hjerteinsufficiens. Et andet fremtrædende symptom som perifere ødemer kan ligeledes være forårsaget af andre sygdomme, specielt kronisk venøs insufficiens, hvorfor grundig anamnese og objektiv undersøgelse også her er fundamental. Arbejdsgruppen foreslår rutediagram til udredning af hjerteinsufficiens som illustreret i figur 1.

Figur 1



Behandling – Non-farmakologisk

Organisation

Den tiltagende kompleksitet af diagnostik og behandlingsmuligheder for patienter med hjerteinsufficiens, har gjort at der mange steder i verden, og på stort set alle danske hospitaler er sygeplejersker og læger der er specielt dedikerede til behandling og kontrol af disse patienter. Op mod halvdelen af alle indlæggelser for hjerteinsufficiens kan potentielt afværges, idet de er forårsaget af manglende compliance, ændringer i bestående medicinsk behandling eller introduktion af nye farmaka af andet sundhedspersonale, suboptimal monitorering af sygdom og behandling og manglende socialt netværk²⁸. Der er nu fast dokumentation for, at en multidisciplinær tilgang til disse forhold kan reducere antallet af genindlæggelser med ca. 20 %²⁹⁻³², ligesom disse er kortere. En nylig metaanalyse finder desuden, at den samlede dødelighed kan reduceres i samme størrelsesorden³³. Opfølgning af patienter med hjerteinsufficiens i en hjerteinsufficiensklinik eller et ambulatorium med specialiseret personale betragtes derfor som den gyldne standard for opfølgning ved hjerteinsufficiens³⁴.

Ernæring

Der findes ingen eller kun meget beskeden dokumentation omkring kostråd for hjerteinsufficienspatienter, men generelt skal patienter med hjerteinsufficiens følge almene kostråd. Diæt er derfor en naturlig del af behandlingen af overvægtige hjerteinsufficienspatienter.

Hos op mod 15 % af patienter med kronisk hjerteinsufficiens indtræder kardial kakeksi, hvilket er et prognostisk særdeles dårligt tegn³⁵. Vægttabet skyldes overvejende depletering af muskelmasse. Behandlingen der tilrådes er fysisk aktivitet, optimal medicinsk behandling samt sikring af sufficient ernæring herunder tilstrækkeligt proteinindtag.

Saltindtag

Der findes ingen dokumentation for en gavnlig effekt af saltrestriktion for hjerteinsufficienspatienter. Hos raske vil en halvering af saltindtaget til ca. 5 g dagligt resultere i en reduktion af kroppens væskefase på ca. 1 liter³⁶. På denne baggrund anbefales generelt saltrestriktion i det omfang det er muligt, specielt hos patienter med væskeretention og/eller behov for diuretika. Det anbefales patienterne at undgå meget saltholdige fødevarer samt at unslade ekstra saltning af allerede tilberedt mad³⁴.

Væskeindtag

Der er ingen klar viden på området, men patienter med væskeretention og/eller behov for diuretika anbefales væskerestriktion til omkring 1,5-2 liter dagligt. Daglig vejning anbefales som kontrol af væskebalancen. Patienterne skal adviseres om kontakt til læge eller selvadministreret ændring af diuretikadosering ved vægtsvingninger på mere end 1,5-2 kg, idet dette kan være det første tegn på begyndende væskeretention eller dehydrering.

Alkohol

Indtagelse bør begrænses i henhold til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger. Hos patienter med alkoholisk kardiomyopati, er det af afgørende betydning, at de ophører med enhver form for alkoholindtagelse³⁷.

Tobak

Enhver form for tobaksforbrug frarådes. Patienterne skal aktivt moti-

veres for rygestop, ligesom brug af rygestop-kurser og nikotinsubstitutionspræparater kan anvendes.

Fysisk træning

En række studier har dokumenteret, at regelmæssig træning har positiv effekt på den maksimale iltoptagelse, arbejdskapacitet, den neurohormonale aktivitet og endotelfunktionen. Den europæiske arbejdsgruppe vedrørende kardial rehabilitering har på denne baggrund udarbejdet rekommandationer der anbefaler fysisk træning for patienter med hjerteinsufficiens³⁸.

I en metaanalyse fra 2004, der indeholder 9 studier med tilsammen 801 patienter, fandt man at fysisk træning reducerede dødelighed og reducerede antallet af hospitalsindlæggelser. Fysisk træning fandtes ikke at være farligt for subgrupper, ligesom der var den samme gevinst for patienter i NYHA III – IV, hos ældre og hos patienter der var betydeligt deconditionerede³⁹.

Generelt anbefales et individualiseret program, således at de sværest syge tilrådes multiple 5 – 10 minutter varende daglige sessioner, mens mindre symptomatiske patienter anbefales 20 – 30 minutter varende sessioner 3 – 5 gange ugentligt. Der startes med lavintensitet træning sv.t. 50 % af maksimalt iltforbrug med gradvis øgning af intensitet op til 80 %, ligesom varigheden af træningen øges gradvist over en periode på 4 – 6 måneder. Efter 6 måneder indtræder en vedligeholdelsesfase hvor det opnåede fysiske aktivitetsniveau skal fastholdes³⁴.

Vaccinationer

Der er ingen specifik viden omkring dette for patienter med hjerteinsufficiens, men pneumokok vaccination og årlige influenza vaccinationer anbefales.

Rejser

Generelt kan stabile hjerteinsufficienspatienter rejse uden problemer. Kortere flyrejser giver ikke problemer for stabile patienter og må foretrakkes frem for lange rejser med andre transportmidler. Ved lange flyrejser kan betydeligt symptomatiske patienter få problemer med dehydrering, ødem af underekstremiteter og dyb venøs trombose, ligesom ophold i varme områder og gastroenteritis kan forårsage dehydrering. Patienten skal forud for rejsen rådgives om forholdsregler ved disse problemer, herunder justering af den diuretiske behandling. Patienten skal tilrådes at medbringe medicin i håndbagagen og i en mængde så medicinen ikke opbruges ved uforudset forlængelse af rejsen. Medicinliste med generiske navne bør medbringes. Ved nylige indlæggelser eller ændringer i medicin skal patienten tilrådes kontakt til rejseforsikringsselskab omkring eventuelle problemer ved dækning.

Seksuel aktivitet

Såfremt patienten har fysisk formåen og lyst skal seksuel aktivitet på ingen måde frarådes. Ofte vil en beroligende holdning være nødvendig overfor patienten og ikke mindst dennes ægtefælle.

Kørekort

Ved NYHA klasse I – III er der ingen restriktioner for gruppe 1 kørekort. Ved inkapaciterende symptomer som besvimelse, eller symptomer i hvile, kan kørekort ikke udstedes/fornyas. Implantation af profylaktisk ICD giver ingen restriktioner, og efter implantation af ICD på grund af arytmiudløste inkapaciterende symptomer kan kørsel genoptages 6 måneder efter seneste episode. Der gælder særlige regler for gruppe 2 kørekort⁴⁰.

Behandling – Farmakologisk

ACE-hæmmere /angiotensin II receptor antagonist

Baggrund for rekommandationerne

Et stort antal studier har vist, at langtidsbehandling med ACE-hæmmere ved symptomatisk og asymptomatisk hjerteinsufficiens bedrer overlevelse og nedsætter antallet af indlæggelser for hjerteinsufficiens⁴¹⁻⁴⁶. Nogle enkeltstudier samt metaanalyser har vist en signifikant om end moderat effekt på symptomer og arbejdsevne. Angiotensin II receptor antagonist er tilkommet senere, og de studier, der foreligger, sammenligner de to principper eller kombinationen⁴⁷⁻⁴⁹. Disse studier har ikke været helt klare i deres konklusioner, og sammenfattende er dokumentationen for anvendelse af ACE-hæmmere meget stærk og dokumentationen for receptor antagonisterne mere sparsom. Det virker dog overbevisende, at man kan anvende en angiotensin II receptor antagonist hos de patienter, som ikke tåler en ACE-hæmmer. Kombinationsbehandling har ikke været overbevisende og kan ikke anbefales generelt.

Behandling med ACE-hæmmere og angiotensin II receptor antagonist kan give en øgning i s-kreatinin på op mod 20 % (-30%) som ikke bør medføre seponering. Behandlingen er ikke veldokumenteret hos patienter med svær nyreinsufficiens og s-kreatinin på over 250 µmol/l. Begge stofgrupper kan via aldosteronhæmning øge kalium, og kalium skal kontrolleres hyppigt ved nyreinsufficiens og samtidig behandling med en aldosteron receptor antagonist.

Lavt blodtryk er ikke en generel kontraindikation for behandling, men behandlingen skal indledes forsigtigt.

Behandling med ACE-hæmmere og angiotensin II receptor antagonist skal indledes med en lav dosis og følgende optiteres. Det er en hyppig vane at gøre dette langsomt, men i flere af de store studier er optitrering udført meget hurtigt.

ACE-hæmmere

Udvalgte lægemidler som har dokumenteret klinisk effekt indenfor hjerteinsufficiens eller beslægtede indikationsområder er vist i tabel 5. Der er tale om en klasseeffekt, men det er vigtigt at kende dosis.

Angiotensin II receptor antagonist

De angiotensin II receptor antagonist som har dokumenteret klinisk effekt i studier er vist i tabel 5.

Rekommandation for behandling med ACE-hæmmere og angiotensin II receptor antagonist

Patienter med hjerteinsufficiens og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel skal sættes i behandling med en ACE-hæmmer. Præparatvalg og initialdosis fremgår af tabel 5. Dosis skal optitreres mod maksimal-dosis. Optitrering kan foregå i løbet af ca. en uge under indlæggelse eller så hurtigt kontrolbesøg kan arrangeres ambulant. Under optitrering skal blodtryk og nyrefunktion kontrolleres. Ved stigning i s-kreatinin afventes stabilt niveau. Hvis der kommer ortostatisk gener bør reduktion af diuretikadosis overvejes. Behandlingen bør være livslang og med kontrol af nyrefunktion. Det er ikke muligt at give faste retningslinier for langtidskontrol. Hvis patienterne udvikler intolerans overfor ACE-hæmmer i form af hoste, kan man skifte til en angiotensin II receptor antagonist.

Betablokker behandling

Baggrund for rekommandationerne

Betablokkere hæmmer de skadelige virkninger af sympaticusstimulation på hjertet, og den gavnlige effekt overstiger langt ulemperne ved deres negative inotrope effekt. Sympaticus aktivering ved hjerteinsufficiens kan medføre dilatation og hypertrofi af venstre ventrikel samt medføre arytmi, enten ved at medføre øget cellulær automatitet, eller ved at medføre hypokalemi. På baggrund af studier med betablokkere, som ikke havde mortalitetsreducerende effekt, kan den mortalitetsreducerende effekt ikke betragtes som en klasseeffekt. Den gavnlige effekt er påvist i studier, hvor patienterne havde reduceret EF < 35-45%, hvor patienter allerede var i behandling med ACE-hæmmer⁵⁰⁻⁵².

Behandling med betablokkere startes så snart dysfunktion af venstre ventrikel er konstateret såfremt patienten er klinisk stabil og der ikke er kontraindikationer. Således gives det også til patienter, som kun er ganske let symptomatiske. Startdosis skal være lav og der skal titreres langsomt. Patienterne behøver ikke være i maksimal ACE-hæmmer dosis inden opstart af behandlingen.

Hvis patientens tilstand forværres under langvarig betablokker be-

Tabel 5

Farmakologiske egenskaber hos udvalgte ACE-hæmmere og angiotensin II receptor antagonist

| Lægemiddel | Halveringstid (timer) | Renal elimination (%) | Dosis (mg) Start – vedligeholdelse | Dosis (mg) ved nyreinsufficiens*** |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| ACE hæmmere | | | | |
| Captopril | 2 | 95 | 6.25–50 x 3 dgl | 6.25–12.5 x 3 dgl |
| Enalapril* | 11 | 88 | 2.5–10 x 2 dgl | 2.5–5 x 2 dgl |
| Lisinopril* | 12 | 70 | 2.5–30 x 1 dgl | 2.5–5 x 1 dgl |
| Perindopril* | >24 | 75 | 2-8 x 1 dgl | 2 x 1 dgl |
| Ramipril* | 8–14 | 85 | 2.5–5 x 2 dgl | 1.25–5 x 1 dgl |
| Trandolapril | 16–24 | 15** | 0.5–4 x 1 dgl | 0.5–1 x 1 dgl |
| Angiotensin II receptor antagonist | | | | |
| Losartan | 6-9 | 80 | 12.5 – 50 (100) x 1 dgl | Ukendt |
| Valsartan | 9 | 17 | 20 – 160 x 2 | Ukendt |
| Candesartan | 9-12 | 25 | 4 – 32 x 1 | Ukendt |

*Prodrug ** Signifikant hepatisk elimination *** CrCl 10–30 ml/min

handling, er det ikke påkrævet at behandlingen seponeres eller dosis reduceres. Specielt i den initiale opstartsfase ses væskeretention, som ofte kræver en samtidig stigning i diuretikadosis, og det anbefales at patienterne ses hver 14. dag ambulant. Andre bivirkninger ved betablokker behandling er træthed, depression, vilde drømme, bradykardi AV-blok, hypotension, nedsat libido og kolde ekstremiteter. AV-blok grad 2-3 bør medføre reduktion af dosis, evt. seponering. De tre betablokkere, som er dokumenteret til brug ved hjerteinsufficiens er vist i tabel 6.

Carvedilol

Carvedilol er en uspecifik betablokker, som virker ved at være både alfa-1, beta-1 og beta-2 receptor blokker. Det er den bedst undersøgte betablokker ved hjerteinsufficiens, og det er i flere studier vist at carvedilol reducerer mortalitet. Carvedilol er undersøgt både post AMI og ved svær hjerteinsufficiens (NYHA IV)^{50,53}. I en undersøgelse var carvedilol forbundet med en lavere dødelighed end metoprolol tartrat⁵⁴. Da dosis af metoprolol var suboptimal bruges undersøgelsen som argument for, at dosis af betablokker er vigtig, ligesom der ikke er tale om en klasseeffekt.

Startdosis er 3.125 mg x 2 daglig, stigende til 25 mg x 2 daglig.

Metoprolol

Metoprolol er en selektiv betablokker, som blokerer beta-1 receptorerne. Dokumentation for gavnlig effekt efter akut myokardieinfarkt er vist med metoprolol tartrat, mens det er påvist med det mere langtidsvirkende metoprolol succinat ved hjerteinsufficiens.

Startdosis er 12.5 mg x 1 daglig, stigende til 200 mg x 1 daglig.

Bisoprolol

Bisoprolol er en selektiv betablokker, som blokerer beta-1 receptorerne. Dokumentation for den prognostisk gavnlige effekt stammer fra 2 undersøgelser, hvor det ene viste en signifikant reduktion af mortalitet med bisoprolol, mens det andet var for lille til at vise andet end en trend (underpowered).

Startdosis er 1.25 mg x 1 daglig, stigende til 10 mg x 1 daglig.

Rekommandation for betablokker-behandling

Betablokker behandling i form af enten bisoprolol, carvedilol eller metoprolol succinat gives til alle stabile patienter med hjerteinsufficiens og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel, med mindre der eksisterer absolutte kontraindikationer. Behandlingen har dokumenteret at reducere mortalitet og morbiditet.

Betablokker behandling er førstevalg sammen med ACE-hæmmer. Det er vigtigt at der tilstræbes en høj slutdosis med optitrering af dosis ca. hver 14. dag.

Aldosteron receptor antagonist

Baggrund for rekommandationerne

Behandling med aldosteron receptor antagonist sigter mod at reducere virkningen af den sekundære hyperaldosteronisme, der ses hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens og nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel. Hyperaldosteronisme har flere potentielle uheldige virkninger hos den hjerteinsufficiente patient. Aldosteron har en potent mineralocorticoid effekt med øget reabsorption af natrium, tab af kalium og magnesium, hvilket medfører væskeretention samt elektrolytforstyrrelser. Dertil kommer en direkte virkning på myokardiet med myokardiehypertrofi, øget kollagendannelse og fibrose, der yderligere bidrager til udvikling af arytmier.

Spironolakton

Spironolakton er en nonselektiv aldosteron receptor antagonist, som også kompetitivt hæmmer androgen-, glucocorticoid- og progesteron receptorer.

Hos patienter med EF \leq 35 % i NYHA klasse III-IV og i ACE-hæmmer behandling har lavdosis spironolakton behandling vist en reduktion i mortalitet på 30 % og en reduktion i hospitalisering på 35 %⁵⁵. Bivirkninger i form af gynækomasti og hyperkaliæmi findes hos hhv. ca. 10 % og 2 %. En populationsundersøgelse af ca. 30.000 patienter har vist at mere ukritisk brug og formentlig manglende kontrol af spironolakton fører til betydeligt flere indlæggelser for hyperkaliæmi samt øget mortalitet⁵⁶.

Spironolakton dosis er 25 mg dagligt med samtidig seponering/reduktion i kaliumtilskud. Ved tendens til hyperkaliæmi opstartes evt. med 12,5 mg dagligt. Dosis kan evt. øges til 50 mg efter 4 uger ved fortsatte symptomer samt perifer ødemtendens. S-kalium og s-kreatinin bør kontrolleres ugentlig i 2 uger, herefter 1 gang månedligt i 3 måneder og siden hen hver tredje måned.

Ved bivirkninger i form af generende gynækomasti kan eplerenon anvendes i stedet. Ved stigende s-kreatinin reduceres/seponeres behandlingen, evt. gives dosis hver anden dag og nyrefunktion følges nøje. Eplerenon medfører samme påvirkning af nyrerne og kan således ikke erstatte spironolakton ved nyrepåvirkning.

Eplerenon

Eplerenon er en aldosteron receptor antagonist med mere selektiv mineralocorticoid blokering. Dette afspejler sig i bivirkningsprofilen, hvor der ikke er øget risiko for gynækomasti.

Eplerenon har vist en mortalitetsreduktion på 15 % og en reduktion i hospitalisering på 15 % hos post AMI patienter med EF < 40 % og enten diabetes mellitus eller kliniske symptomer på hjerteinsufficiens⁵⁷. Mortalitätsreduktionen skyldes overvejende en reduktion i pludselig død, og den mortalitetsreducerende effekt ses

Tabel 6

Farmakologiske egenskaber hos udvalgte betablokkere

| Lægemiddel | Halveringstid (timer) | Renal elimination (%) | Dosis (mg) Start – vedligeholdelse | Dosis (mg) nyreinsufficiens*** |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Carvedilol | 5-10 | 2% ** | 3.125–25 x 2 dgl | 3.125–25 x 2 dgl |
| Metoprolol succinat | 3-7* | 5% ** | 12.5–200 x 1 dgl | 12.5–200 x 1 dgl |
| Bisoprolol | 9-12 | 50% ** | 1.25–10 x 1 dgl | 1.25–5 x 1 dgl |

*Succinatformuleringen medfører en langvarig optagelse (op til 20 timer)

Signifikant hepatisk elimination * CrCl 10–30 ml/min

indenfor den første måned. Bivirkninger i form af hyperkaliæmi ses hos ca. 5,5 %.

Behandlingen opstartes 3-14 dage efter et akut myokardieinfarkt med dosis 25 mg dagligt, og den kan øges til 50 mg dagligt.

Rekommandation for behandling med aldosteron receptor antagonist

Aldosteron receptor antagonist behandling anbefales i tillæg til ACE-hæmmer, betablokker og diuretika til:

1. patienter med nedsat EF (< 40 %) og fortsatte symptomer (NYHA klasse III-IV)
2. patienter med myokardieinfarkt ledsaget af nedsat EF (< 40 %) og kliniske symptomer på hjerteinsufficiens eller diabetes

På baggrund af foreliggende evidens anbefales primært spironolakton til gruppe 1 og eplerenon til gruppe 2. Behandlingen frarådes ved s-kreatinin $\geq 220 \mu\text{mol/l}$ og specielt ved diabetes mellitus indskærpes megen opmærksomhed på nyrefunktionen.

Ved gynækomasti kan spironolakton med fordel udskiftes med eplerenon. Begge farmaka skal opstartes under hensyntagen til nyrefunktion samt s-kalium og blodprøver monitoreres tæt.

Diuretisk behandling

Baggrund for rekommandationerne

Diuretika virker ved at hæmme reabsorptionen af natrium i forskellige områder i nyrenes tubuli. I kliniske studier er diuretika vist at kunne reducere perifere ødemer og lungestase samt at kunne mindske det centrale venetryk. Der er ingen undersøgelser, som dokumenterer en mortalitetsreducerende effekt, og behandlingen er derfor udelukkende symptomatisk. I modsætning til ACE-hæmmere og betablokkere er den symptomatiske effekt hurtig indsættende. Diuretika skal ikke bruges som monoterapi, og når ACE-hæmmer og/eller betablokker behandling er igangsat, er det ofte muligt at reducere diuretikadosis. Dosering af diuretika er individuel og afhængig af nyrefunktionen. Patienterne bør inddrages i doseringen, således at de selv øger/reducerer dosis, ved forud aftalte vægtændringer, med det mål at patienten vedbliver at være euvolæmisk. Overdosering kan medføre hypotension, hvilket specielt ses ved kombination med vasodilatorer. Dette vil ofte medføre fald i nyrefunktion. Når euvolæmi er opnået, skal patienten som regel fortsætte med diuretika i samme eller lavere dosis. Hvis patienterne indtager store mængder natrium bliver effekten af diuretika mindre, hvorfor saltrestriktion tilrådes. Under behandling skal nyrefunktion og saltbalance kontrolleres regelmæssigt. Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi øger risikoen for arytmi.

Ved samtidig behandling med NSAID mindskes den kliniske effekt af diuretika, hvorfor NSAID generelt bør undgås.

Thiazider

Thiaziderne virker ved at hæmme natriums reabsorption i de distale tubuli i nyrene. Thiazider øger natriumudskillelsen med 5-10 %, men er ikke virksomme, hvis nyrefunktionen falder svarende til en clearance på under 25 ml/minut med mindre de gives sammen med loop-diuretika. Patienter med svær hjerteinsufficiens og bevaret nyrefunktion, som ikke bliver euvolæmiske på loop-diuretika alene tilbydes kombination med thiazid, og evt. spironolakton. Ved kombinationsbehandling øges risikoen for elektrolytforstyrrelser betydeligt.

Loop-diuretika

Navnet loop-diuretika henviser til, at disse diuretika hæmmer reab-

sorptionen af natrium i den ascenderende del af Henles slynge. Loop-diuretika øger natriumudskillelsen med op til 20-25 %, øger vandudskillelsen, samt virker ved alle grader af nedsat nyrefunktion på nær meget svær nyrefunktionsnedsættelse. Loop-diuretika er ofte førstevalg ved hjerteinsufficiens, og hos den overhydrerede patient tilstræbes et vægttab på ½ kg per dag indtil euvolæmi er opnået. Startdosis af fx. furosemid vil typisk være 40 mg x 2, kombineret med kaleorid 750 mg x 2. Ved lav dosering forslås evt. behandling med furosemid retard. Hvis behandlingen med furosemid ikke har den ønskede diuretiske virkning, kan man forsøge skift til bumetamid (Burinex). Bumetamid har stort set de samme virkningsmekanismer som furosemid, men virker lidt bedre hos patienter med samtidig nyreinsufficiens. Endvidere har bumetamid en bedre gastrointestinal absorption end furosemid.

Zaroxolyn/andre diuretika

Ved refraktær væskeretention anvendes metolazon (Zaroxolyn). Dette er et potent thiazid lignende diuretika som primært virker via hæmning af reabsorption af natrium og klorid i distale tubuli, men også har en effekt på de proksimale tubuli. I modsætning til andre thiazider er der også effekt ved nedsat nyrefunktion. Præparatet er relativt dårligt undersøgt, så viden bygger primært på observationelle studier. Metolazon anvendes stort set altid i kombination med loop-diuretika, når der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved disse alene. Generelt anvendes ofte daglige doser mellem 1,25 – 5 mg, undertiden blot hver 2. dag. Problemerne ved behandling er primært den kraftige natriuretiske og kaliuretiske effekt med risiko for såvel hypokaliæmi som hyponatriæmi, hvorfor der kræves tæt kontrol. Anvendelsen af metolazon er en specialistopgave og kræver særlig tilladelse til brug.

Rekommandation for diuretika behandling

Diuretika er indiceret til alle med hjerteinsufficiens og væskeretention som symptomatisk behandling. Dosis skal justeres løbende (evt. helt seponeres) og patienten bør lære selv at foretage mindre dosisændringer. Kontrol af elektrolytter og nyrefunktion skal foretages regelmæssigt.

Digoxin

Baggrund for rekommandationerne

Digoxin har en positiv inotrop effekt på myokardiet, medfører øget vagustonus og forlænger refraktærperioden i AV-knuden.

På trods af den kendte positive inotrope effekt har digoxin, givet til patienter med hjerteinsufficiens og i sinusrytme, ikke vist forbedring i overlevelsen. I DIG-studiet var der en 6 % reduktion i hospitaliseringer hos patienter behandlet med digoxin⁵⁸. Effekten er mest udtalt hos de mest syge patienter, dvs. lav EF og NYHA klasse III-IV. En subgruppeanalyse har vist at digoxin behandling hos kvinder med hjerteinsufficiens og i sinusrytme er forbundet med let øget dødelighed, hvorimod mortaliteten hos mænd er ens i de 2 grupper.

Rekommandation for digoxinbehandling

Digoxin kan anvendes som *symptomatisk* behandling hos patienter med hjerteinsufficiens og sinusrytme, ved fortsatte symptomer trods behandling med ACE-hæmmer, betablokker, evt. diuretika samt aldosteron receptor antagonist. Hvis der ikke efter 1 – 3 måneders behandling opnås symptomatisk lindring anbefales digoxin seponeret igen. Derudover anvendes digoxin til frekvensregulerende behandling af persisterende/permanent atrieflimren både hos patienter med og uden hjerteinsufficiens. Digoxin kan ikke konvertere en permanent

atrieflimren, og den frekvenslimerende effekt ses kun på hvilefrekvensen, hvorfor digoxin ofte skal kombineres med f. eks en betablokker for at opnå passende frekvens både i hvile og ved aktivitet.

Antitrombotisk behandling

Baggrund for rekommandationerne

Hjerteinsufficiens er forbundet med en betydelig risiko for tromboemboliske komplikationer, men der foreligger ikke undersøgelser, som generelt begrundet antitrombotisk behandling.

AK-behandling

Dette er kun indiceret ved samtidig atrieflimren – både kronisk og paroxysk. Behandlingen er også indiceret ved en frisk trombe i venstre ventrikel, dog er det uvist, hvor længe behandlingen skal stå på. Vi anbefaler 3 måneders AK-behandling ved en trombe i venstre ventrikel.

Acetylsalicylsyre og clopidogrel

Acetylsalicylsyre er generelt indiceret ved samtidig iskæmisk hjertesygdom og clopidogrel efter PCI/akut koronar syndrom. Clopidogrel behandling er ikke dokumenteret ud over et års varighed fraset som erstatning for acetylsalicylsyre hos patienter som ikke tåler denne behandling.

Rekommandation for antitrombotisk behandling

Antitrombotisk behandling ved hjerteinsufficiens skal anvendes når det er begrundet i konkurrerende sygdomme, hvor behandlingen er dokumenteret.

Antiarytmisk behandling

Baggrund for rekommandationerne

Atrieflimren (og atrieflagren) er en hyppig arythmi hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel, som følge af myopati og fibrosedannelse i atriet⁵⁹. Hyppigheden af atrieflimren er stigende med stigende NYHA klasse⁶⁰, ligesom arythmien er forbundet med øget morbiditet og mortalitet^{61,62}. Opnåelse af sinusrytme hos denne patient gruppe synes i nogle studier at være forbundet med reduceret mortalitet, men dette er ikke endeligt afklaret⁶³.

Ligeledes er hyppigheden af non-sustained og sustained VT høj hos patienter med lav EF og LV dilatation. Over 50 % af alle patienter har episoder med non-sustained VT. Der er stigende hyppighed med stigende NYHA klasse. Mortaliteten hos patienter med alle former for ventrikulære arythmier er høj. Mortaliteten skyldes både progression af hjerteinsufficiens samt pludselig død. Hvorvidt der er sammenhæng mellem episoderne med non-sustained og sustained VT og pludselig død vides ikke. Pludselig død kan være forårsaget af ventrikulær arythmi, men også akut myokardieinfarkt, lungeemboli, elektrolytforstyrrelser eller bradyarythmier⁶⁴.

Studier har ikke kunnet vise overlevelses-effekt af profylaktisk medicinsk antiarytmisk behandling⁶⁵⁻⁶⁷. Med baggrund i den myokardielle vulnerabilitet og risikoen for elektrolytderangement, der er tilstede hos patientgruppen, skal man være opmærksom på den proarytmiske effekt ved brug af antiarytmika.

Medicinsk antiarytmisk behandling kan være en nødvendighed for at forhindre gentagne tilfælde med symptomatiske takyarythmier og evt. gentagne stød fra en implanteret ICD, men den anbefalede non-arytmiske behandling af hjerteinsufficiens (betablokkere, aldosteron receptor antagonist) medfører også en reduktion i hyppighed og en bedre tolerance af arythmier⁶⁴.

Betablokker behandling

Betablokkere er effektive til at regulere frekvensen ved både atrieflimren og atrieflagren. De har endvidere konverterende effekt ved atrieflimren og er med til at fastholde sinusrytme.

Betablokkere reducerer hyppigheden af pludselig død^{34,68}, se i øvrigt ovenstående afsnit om betablokker behandling.

Amiodaron behandling

Amiodaron har virkning på en række ionkanaler og receptorer. Sandsynligvis er den vigtigste virkning effekten overfor de sene kaliumkanaler hvormed aktionspotentialets varighed og refraktærperioden øges. Derudover er amiodaron en partiel antagonist overfor adrenerge alfa- og betareceptoragonister, ligesom præparatet hæmmer natrium-kalium-aktiveret ATPase. I modsætning til andre antiarytmika har stoffet under kronisk administration ingen negativ inotrop effekt, tværtimod har enkelte studier vist bedring i LVEF og aftagende progression af hjerteinsufficiens⁶⁹. Bivirkninger til behandlingen er fotosensibilitet, hypo- og hyperthyreoidisme, levertoksicitet, polyneuropathi og lungefibrose.

Amiodaron har ikke vist overbevisende mortalitetsreducerende effekt ved profylaktisk behandling af hjerteinsufficiens, men er vist sikkert at bruge^{64,65}.

Den initiale dosering under indlæggelse er 1200 mg dgl. Vedligeholdelsesdosis 100-400 mg dgl.

Dofetilid

Dofetilid er en selektiv hæmmer af den sent virkende kaliumkanal I_{kr} . Den forlænger refraktærperioden i atrier og ventrikler. Sammen med amiodaron er stoffet det eneste, som er anbefalet til opretholdelse af sinusrytme hos patienter med hjerteinsufficiens og atrieflimren^{65,67}. Doseringen er kompliceret og afhænger af nyrefunktion, ligesom stoffet kræver særlig tilladelse til brug.

Klasse I antiarytmika og sotalol

Disse antiarytmika bør undgås, idet behandling med disse medikamina hos hjerteinsufficiente patienter kan være forbundet med øget mortalitet^{70,71}.

Rekommandation for antiarytmisk behandling

Rutinmæssig antiarytmisk behandling hos alle patienter med hjerteinsufficiens er ikke indiceret. Såfremt der er behov for yderligere antiarytmisk behandling end den betablokker behandling, der gives som led i den anbefalede hjerteinsufficiens behandling, anbefales amiodaron. Præparatet kan anvendes til at opnå sinusrytme ved atrieflimren, til at fastholde sinusrytme efter konvertering fra atrieflimren samt til behandling af symptomgivende ventrikulære arythmier (+/- ICD). Hos patienter med atrieflimren hvor sinusrytme ønskes opretholdt og hvor amiodaron ikke kan gives er dofetilid en mulighed.

Anden medicinsk behandling

Hydralazin

Baggrund for rekommandationerne

Hydralazin er en arteriel vasodilator med en direkte virkning på den glatte muskulatur. Stoffets fulde virkningsmekanisme er ikke kendt, men stoffet ændrer den cellulære omsætning af calcium. I flere studier er vist gavnlige effekt på hæmodynamisk og cardiac performance primært som følge af nedsat systemisk arteriel modstand. Enkelte studier har vist mortalitetsreducerende effekt i kombinationsbehandling med isosorbid dinitrat⁷². Hydralazin er undersøgt overfor flere

forskellige ACE-hæmmere (captopril, enalapril) i behandlingen af hjerteinsufficiens og her har ACE-hæmmerne haft den største mortalitetsreducerende effekt⁷³. Hyppige bivirkninger er hovedpine, svimmelhed og symptomer fra gastrointestinal kanalen. Hydralazin kan have alvorlige bivirkninger i form af agranulocytose, leukopeni, levertoksicitet og udvikling af systemisk lupus erythematosus. Startdosis 25 mg x 2 sigende til 50 mg x 3 i kombination med f.eks. isosorbidmononitrat 60 mg x 1.

Rekommandation for behandling med vasodilatorer

Hydralazin i kombination med protraheret nitrat præparat kan overvejes til udvalgte patienter, der ikke tåler ACE-hæmmer behandling.

Farmaka med specielle problemstillinger

NSAID

NSAID præparater interfererer med prostaglandin syntesen ved hæmning af enzymet cyclooxygenase. Ved nedsat funktion af venstre ventrikel er prostaglandin niveauet vigtigt for opretholdelse af den kardiovaskulære og renale homeostase. Prostaglandin har en vasodilaterende effekt på de afferente arterioler og reducerer natrium og vand reabsorption. NSAID interfererer desuden med ACE-hæmmere og diuretika. Overensstemmende hermed har man i studier fundet signifikant øget risiko for udvikling af tiltagende hjerteinsufficiens under behandling med NSAID hos patienter med kendt nedsat venstre ventrikel funktion^{74,75}. Hertil kommer at der findes tiltagende evidens for øget hyppighed af akut myokardieinfarkt og øget mortalitet post AMI ved selv kort tids behandling med NSAID^{76,77}.

Rekommandation for NSAID

Behandling med NSAID bør undgås hos patienter med hjerteinsufficiens.

Antidepressiva

Baggrund for rekommandationerne

Der findes en høj hyppighed af depression hos patienter med hjerteinsufficiens (20-35%). Patienter med depression har øget mortalitet og øget hyppighed af genindlæggelser uafhængig af NYHA klasse og ætiologi/sværhedsgrad af grundmorbus^{78,79}. En del patienter er formentlig ikke diagnosticerede og en del modtager ikke relevant behandling (medicinsk)⁸⁰.

Der foreligger ikke randomiserede studier der viser at behandling af depression forbedrer den kardiovaskulære prognose, men observationelle studier tyder i retning af reduktion i kardiovaskulære events⁸¹.

Rekommandation for behandling

Det er vigtigt at identificere patienterne med klinisk depression og behandle disse. Selvom der ikke foreligger randomiserede studier, der viser nedsat morbiditet og mortalitet ved behandling, øges patienternes livskvalitet. Selektive serotoningenoptagshæmmere er »drug of first choice«. Tricykliske antidepressiva bør undgås og/eller anvendes med forsigtighed.

Skematisk behandlingsplan

Der skelnes mellem symptomatisk behandling og behandling givet for at reducere mortalitet. Ved nyopdaget hjerteinsufficiens med symptomer startes med en lav dosis diuretika efterfulgt af opstart af ACE-hæmmer. Under samtidig optitrering af ACE-hæmmer startes

lav dosis betablokker, som efterfølgende optitreres. Bliver patienten asymptomatisk reduceres/seponeres diuretika helt. Hvis patienten fortsat er svært symptomatisk tillægges aldosteron receptor antagonist. Under hele forløbet kontrolleres elektrolytter og s-kreatinin regelmæssigt. Tabel 7 giver skematisk oversigt over den medicinske behandling.

Tabel 7. Skema for fortsat medicinsk behandling

| Symptomer | Symptombehandling | Mortalitet/morbiditets forbyggelse |
|-----------------|---|--|
| NYHA klasse I | Reducer/seponer diuretika | ACE-hæmmer* Fortsæt betablokade og aldosteron receptor antagonist hvis tidligere indiceret. |
| NYHA klasse II | Dosis justering afhængig af væskeretention | ACE-hæmmer* Betablokade |
| NYHA klasse III | Diuretika Overvej biventrikulær pacemaker | ACE-hæmmer* Betablokade Aldosteron receptor antagonist |
| NYHA klasse IV | Diuretika Overvej digoxin Overvej kombination af ACE-hæmmer og angiotensin II receptor antagonist | ACE-hæmmer* Betablokade Aldosteron receptor antagonist |

*Angiotensin II receptor antagonist ved ACE-hæmmer intolerance

Behandling – devices og kirurgi

Kardiel resynkroniserings terapi (CRT)

Biventrikulær pacing (CRT) er et veldokumenteret nonfarmakologisk behandlingstilbud til patienter med tegn på ventrikulær dyssynkroni, systolisk venstre ventrikel dysfunktion med LVEF < 35 % som forbliver i NYHA III eller IV trods optimal medicinsk behandling. Tre større randomiserede studier viser samstemmende symptomforbedring og reduktion i morbiditet⁸²⁻⁸⁴, hvorimod kun CARE-HF studiet⁸² viser signifikant reduktion i total mortalitet for isoleret CRT behandling. Breddeøget QRS kompleks er næppe det ideelle selektionskriterium for CRT, men for nuværende eksisterer der ingen umiddelbare alternativer. Der findes solid dokumentation for primær udvælgelse af patienter med QRS bredde over 150 ms. Hos patienter med QRS bredde mellem 120 og 150 ms er evidensen mindre solid og ekkokardiografiske mål for mekanisk asynkroni kan anvendes til at selektere patienter til CRT⁸⁵. Der kan ikke umiddelbart angives generelle rekommandationer for patienter med RBBB idet denne patientpopulation kun er repræsenteret i beskedent omfang i randomiserede studier. Hos patienter med atrieflimren og grenblok findes begrænset videnskabelig dokumentation fra kontrollerede undersøgelser, men observationelle undersøgelser tyder på, at en del af patienterne har klinisk effekt af behandlingen⁸⁶.

Post-implantation opfølgning

Justering af atrio-ventrikulært delay (AV-delay) var standard rutine i forhold til optimering af CRT behandling i alle ovennævnte studier⁸²⁻⁸⁴. Nyere randomiserede studier indikerer, at der for hver enkelt patient findes et individuelt optimalt delay. Vurderet på den foreliggende litteratur synes den optimale teknik for AV-delay justering at være CW-Doppler i LVOT for cardiac output vurdering og vurderet på den hæmodynamiske effekt bør AV-delay justering foretages rutinemæssigt.

sigt gennem det første implantations år^{87,88}. Justering af intra-ventrikulært delay (VV-delay) er ligeledes evalueret i en serie mindre studier. Igen findes i lighed med AV-delay justering en hæmodynamisk effekt ved optimering af præaktiverings intervaller med forbedring i synkroni og venstre ventrikel funktion hos majoriteten af patienter. Imidlertid er tidsforbruget til optimering betydeligt, den potentielle langtids effekt uafklaret og differencen i tid mellem optimalt og nonoptimalt delay så lille at denne type af programmering ikke kan anbefales generelt og den bør kun udføres hvis større erfaring haves. I forbindelse med pacekontroller bør man tilstræbe, at patienterne ventrikelpaces 100% af tiden.

ICD-enhed

Primær profylakse

Behandling med en implanterbar cardioverter defibrillator (ICD)-enhed som primær profylakse mod arytmidød bedrer overlevelsen hos patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens^{66, 89, 90}. Effekten af primær profylakse hos hjerteinsufficiente med non-iskæmisk kardiomyopati er mere usikker⁹¹. Denne terapi er tidligere vurderet i DCS-klaringsrapporterne fra 2003⁹² og 2006⁹³. Anbefalingerne fremgår af tabel 8.

I de studier, der ligger til grund for anbefalingerne, er der kun inkluderet få patienter med alder >75 år. I SCD-HeFT studiet var aldersgennemsnittet således 60 år⁶⁶. Endvidere redegøres ikke for koronararterografiske fund og graden af revaskularisering og disse parametres betydning for effekten af ICD-implantation. I de gældende retningslinier anvendes kun EF og NYHA-klasse til screening af patienter med hjerteinsufficiens mhp. ICD-implantation. Det er problematisk fordi variationen på en ekkokardiografisk bestemmelse af EF er omkring $\pm 7\%$ i absolutte %⁹⁴, og fordi overensstemmelsen mellem NYHA-klasse vurdering ved forskellige læger i nogle studier kun er 60%⁹⁵. Endelig bør effekten af primær profylaktisk ICD-implantation opvejes mod potentielle bivirkninger. I SCD-HeFT studiet (gennemsnitlig observationstid 4 år) fik 79% af patienterne ingen relevant terapi (dvs. ingen gavn af enheden), 21% fik appropriate shocks (hurtig VT eller VF), 10% fik inappropiate shocks, 4% fik fjernet ICD-enheden, og ICD-komplikationer (revision, indlæggelse) opstod hos 5% i forbindelse med implantationen og hos 9% i løbet af follow-up perioden. De økonomiske overvejelser vedrørende primær profylaktisk ICD implantation er berørt i tidligere klaringsrapporter^{92, 93}.

Sekundær profylakse

Der er indikation for sekundær profylaktisk ICD-implantation blandt patienter med og uden hjerteinsufficiens, som overlever hjertestop udløst af VF eller VT, hvor årsagen til arytmi er forbigående eller reversibel (f.eks. aktuelt akut myokardieinfarkt, proarytmi, intoksikation, elektrolytforstyrrelser)⁹⁶. Denne indikation gælder også patienter med dokumenterede tilfælde af hæmodynamisk betydende VT eller VF^{92, 96}. Det anbefales at foretage koronarangiografi og i tilfælde af signifikant koronarsygdom at revaskularisere patienterne. Betydning af komplet revaskularisering for indikationen for sekundær profylaktisk ICD-implantation hos disse patienter er aldrig undersøgt i et randomiseret design. Hvorvidt patienter med svære koronararterie-stenoser efter revaskularisering skal tilbydes ICD-implantation må bero på en individuel vurdering.

Ablation af atrieflimren

Et mindre ikke-randomiseret studie blandt hjerteinsufficienspatienter

Tabel 8

| |
|---|
| <p>Primær profylaktisk ICD-implantation hos patienter med hjerteinsufficiens.</p> <p>Indikation for implantation af primær profylaktisk ICD Iskæmisk hjertesygdom, NYHA II-III trods optimal medicinsk behandling, minimum 3 måneder efter AMI eller CABG (individuel vurdering efter PCI uden AMI), EF $\leq 30\%$ ved omhyggelig udmåling, gerne gentaget ved et senere besøg</p> <p>Iskæmisk hjertesygdom, NYHA II-III trods optimal medicinsk behandling, minimum 3 måneder efter AMI eller CABG, EF 30%-35% ved omhyggelig udmåling, gerne gentaget ved et senere besøg, dokumenteret non-stained VT samt inducerbarhed ved elektrofysiologisk undersøgelse</p> |
| <p>Ikke indikation for primær profylaktisk ICD Non-iskæmisk kardiomyopati. Resultater fra yderligere randomiserede undersøgelser afventes.</p> |
| <p>Kontraindikationer/ tilbageholdenhed med ICD-implantation Betydende komorbiditet. Fremskreden biologisk alder. Forventet levetid < 1år. NYHA klasse IV (med mindre der også implanteres en CRT enhed). Psyriske faktorer der bevirker en manglende evne til at samarbejde /acceptere terapien. Ukontrollable ventrikulære arytmi (der vil medføre gentagne defibrilleringer/ konverteringer).</p> |

har vist gavnlig effekt af ablation af kronisk atrieflimren på symptomer og EF⁹⁷. Behandlingseffekten var udtalt hos patienter med utilstrækkelig frekvenskontrol, men var behæftet med en 3% risiko for stroke eller tamponade. Randomiserede studier og langtids follow-up data er nødvendige for at afklare ablationsbehandlings rolle blandt disse patienter. Patienter med utilstrækkelig frekvenskontrol på medicinsk behandling kan henvises til elektrofysiologisk vurdering mhp. muligheden for ablation af atrieflimren eller His-ablation med efterfølgende implantation af biventrikulær pacemaker. Hvis der er svære hjerteinsufficienssymptomer og behandlingsresistent, velblokeret atrieflimren kan ablation af atrieflimren overvejes.

Revaskularisering ved kronisk hjerteinsufficiens

Der foreligger endnu ingen randomiserede undersøgelser vedrørende effekten af revaskularisering hos patienter med hjerteinsufficiens. Patienter med hjerteinsufficiens og angina pectoris anbefales undersøgt med KAG og revaskulariseret hvis muligt. Blandt hjerteinsufficienspatienter uden sikker angina pectoris tilrådes KAG med henblik på diagnostik (iskæmisk hjertesygdom, kardiomyopati?) og mulig terapi (revaskularisering). Hvis der påvises stenoser i koronararterier, som forsyner større områder af venstre ventrikel, og karrene er revaskulariserbare, kan omfanget af »viabelt« myokardium vurderes ved ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET), ^{99m}technetium-sestamibi single photon emission computed tomography (SPECT), dobutamin ekkokardiografi eller delayed contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging (DE-CMR)⁹⁸⁻¹⁰⁰. I daglig klinik udføres ikke sjældent PCI hos disse patienter uden forudgående undersøgelse af viabilitet. Undersøgelse af viabilitet er særlig relevant, hvis der påtænkes CABG eller en højrisiko PCI-proce-

ture. Hvis der ikke påvises viabelt myokardium frarådes revaskularisering hos disse patienter. Beslutningsprocessen vedrørende revaskularisering anbefales at omfatte overvejelser om sværhedsgraden af patientens symptomer, komorbiditet, mulighederne for revaskularisering, tidligere revaskularisering og risikovurdering. Hos patienter uden angina pectoris vil det være relevant at overveje revaskularisering, hvis > 25%-40% af venstre ventrikel er dysfunktionel og viabelt⁹⁸⁻¹⁰⁰. Det synes tilrådeligt, at forelægge patienten risici og den manglende evidens på området inden eventuel CABG, der for mange af disse patienter er et indgreb med en ikke ubetydelig risiko.

Kirurgi ved kronisk hjerteinsufficiens

Mitralklappkirurgi ved sekundær mitralinsufficiens

Primær mitralinsufficiens skal udelukkes. Sekundær mitralinsufficiens er hyppigt forekommende blandt hjerteinsufficente patienter med remodellerede, dilaterede ventrikler. Observationelle undersøgelser har vist imponerende effekt af mitralklapplastik ved indsættelse af mitralring¹⁰¹, men der foreligger ingen prospektive, randomiserede undersøgelser. Værdien af isoleret mitralklappkirurgi blandt disse patienter er derfor uafklaret. I forbindelse med CABG kan udføres plastik ved indsættelse af en mitralring hos patienter med sværere sekundær mitralinsufficiens, d.v.s. et effektivt regurgitationsorificium (ERO) > 0.3 cm².

Aneurismer

Venstre ventrikel aneurismer inddeles i sande aneurismer og pseudoaneurismer. Sidstnævnte anbefales opereret¹⁰². De sande aneurismer inddeles i anatomiske og funktionelle, som adskiller sig ved, at konturspringet mellem aneurismeveg og normalt fungerende myokardium i et funktionelt aneurisme kun er til stede i systole. Blandt patienter med sværere hjerteinsufficiens symptomer er det oftest store anatomiske aneurismer, der overvejes opereret^{103, 104}. Ofte suppleres ekkokardiografi med MR-scanning for at vurdere anatomi og operabilitet. Der foreligger kun observationelle studier af denne behandling, som i de fleste opgørelser er kombineret med CABG. I disse serier, hvor den operative mortalitet udgør 3%-8%, opnår patienterne bedring i symptomer, EF og 5 års-overlevelsen er 78%-84%^{104, 105}.

Kronisk mekanisk cirkulationsstøtte

Længerevarende mekanisk cirkulationsstøtte («assist device») kan anvendes ved svær hjertesvigt. Mekanisk cirkulationsstøtte indføres når den kliniske tilstand forhindrer at patienten kan udskrives, og efter nogle uger vil de fleste patienter kunne hjemsendes til ambulanseregion. Der findes biventrikulære systemer, der kan erstatte hele hjertet, men i Danmark (på Rigshospitalet) er der kun erfaring med systemer til støtte af venstre ventrikel (HeartMate I + II). Et randomiseret studie¹⁰⁶ har vist at permanent mekanisk cirkulationsstøtte til ikke-transplanterbare patienter med terminal hjertesvigt (såkaldt »destination therapy») er medicinsk behandling overlegen hvad angår symptomer og prognose, men det er en dyr behandling der stiller store krav til compliance hos patienten.

Behandling med ambulans cirkulationsstøtte kan principelt tilbydes til 3 forskellige kategorier af patienter:

1. Som støtte indtil hjertetransplantation. De mest syge patienter kan herved i ventetiden på transplantationen holdes ambulante og vedligeholde eller genvinde deres muskelmasse samt ofte forbedre deres nyrefunktion.
2. Som støtte indtil heling. Nogle patienters hjertemuskelatur heler mens den aflastes af den mekaniske cirkulationsstøtte, og pum-

pen kan herefter eksplanteres. Dette er relativt sjældent forekommende, men i et enkelt ukontrolleret nyligt studie, hvor patienterne også fik aggressiv medicinsk hjertesvigt behandling, kunne ca. halvdelen af de implanterede pumper eksplanteres¹⁷⁸. Dette har endnu ikke været anvendt i Danmark.

3. Som destinations behandling. Det vil sige til patienter som har svær hjertesvigt trods optimal medicinsk behandling og som af en eller anden grund ikke kan transplanteres. Denne indikation vil formentlig få stigende betydning i fremtiden pga vedvarende donor mangel og tekniske fremskridt vedrørende pumperne.

Hjertetransplantation

Hjertetransplantation er en veletableret behandlingsmodalitet til terminal hjerteinsufficiens. Indikationen er irreversibel terminal hjerteinsufficiens med invaliderende symptomatologi (NYHA III-IV) til trods for optimal medicinsk behandling og eventuelt biventrikulær pacing. Samtidigt bør restlevetiden være skønnet til mindre end 1-2 år. Kontrollerede studier foreligger ikke, men der er generel enighed om at hjertetransplantation øger overlevelsen og forbedrer livskvaliteten væsentligt forudsat, at selektionen af patienter er rigtig. 5 års overlevelsen er 70-80 % og gennemsnitlig overlevelse er 11-12 år. Patienter ældre end 65 år tilbydes kun sjældent hjertetransplantation. Øvrige kontraindikationer fremgår af tabel 9.

Tabel 9

Kontraindikationer mod hjertetransplantation.

Alkohol eller narkotikamisbrug
Non-compliance
Svær psykiatrisk lidelse
Behandlet cancer med remission og < 5 års opfølgning
Systemsygdom med multiorganpåvirkning
Ukontrolleret infektion
Moderat til svær nyreinsufficiens (clearance < 40ml/min)
Fikseret forhøjet lungekarmodstand
Nylige tromboemboliske komplikationer
Sværere leverinsufficiens
Andre sygdomme med dårlig prognose

Non-systolisk hjerteinsufficiens

Definition

Patienter med hjerteinsufficiens kan opdeles i 2 kategorier: systolisk hjerteinsufficiens og diastolisk hjerteinsufficiens. Der er betydelig forskel i demografi, prognose, venstre ventrikels funktion og struktur mellem disse 2 patientkategorier¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Gruppen af patienter med diastolisk hjerteinsufficiens er inhomogen, og der er ikke en vedtaget betegnelse for hjerteinsufficiens i denne gruppe. Der har været brugt betegnelserne diastolisk hjerteinsufficiens, hjerteinsufficiens med bevaret systolisk funktion eller hjerteinsufficiens med normal uddrivningsfraktion. Hjerteinsufficiens med normal systolisk funktion blev først beskrevet i 1972¹¹¹, og begrebet diastolisk hjerteinsufficiens blev beskrevet i 1988¹¹². Non-systolisk hjerteinsufficiens har således været kendt i en lang årrække, men til trods herfor er der ingen vedtagne standarder for definition og terminologi. En årsag til at der har rådet forvirring på området er, at en række nyere undersøgelser har vist, at en betydelig del af patienter, som er blevet karakteriseret som havende hjerteinsufficiens med normal systolisk funktion med normal EF har dysfunktion i de subendokardielle muskelfibre som primært bidrager til den longitudinale bevægelse af AV-planet^{16, 113-115}. Yderligere er diastolisk dysfunktion næsten altid et ledsage fænomen ved systolisk hjerteinsufficiens.

Det er derfor vigtigt at notere sig at termen systolisk hjerteinsufficiens og non-systolisk hjerteinsufficiens refererer til 2 grupper af hjerteinsufficiens patienter, som ikke kun adskiller sig ved uddrivningsfraktionen, med snarere ved en konstellation inkluderende forskelle i venstre ventrikels remodelering og forskelle i venstre ventrikels struktur. Det er således hensigtsmæssigt for at vurdere non-systolisk hjerteinsufficiens at vurdere ætiologien, som er årsag til hjerteinsufficiens, venstre ventrikels remodelering og volumina. Ved systolisk hjerteinsufficiens er venstre ventrikel sædvanligvis remodeleret med dilatation, hvorimod ved non-systolisk hjerteinsufficiens er venstre ventrikels volumina normale og ventriklen er ofte hypertrofisk, da en af de væsentlige prædisponerende faktorer til non-systolisk hjerteinsufficiens er hypertension¹¹⁶.

De væsentlige karakteristika ved non-systolisk hjerteinsufficiens sammenlignet med systolisk hjerteinsufficiens er angivet i tabel 10.

The European Society of Cardiology Study Group on Diastolic Heart Failure¹¹⁷ foreslår en definition af diastolisk hjerteinsufficiens ved forekomst af symptomer på hjerteinsufficiens, normal LV systolisk funktion og tegn på diastolisk dysfunktion i form af abnorm venstre ventrikel relaxation. Denne definition er blevet kritiseret for manglende sensitivitet¹¹⁷, manglende inkludering af dysfunktion i relation til alder¹¹⁸ og denne arbejdsgruppe anbefaler en pragmatisk definition:

Definition af non-systolisk hjerteinsufficiens

1. Symptomer på hjerteinsufficiens enten i hvile eller under arbejde.
2. Ætiologi som vil kunne give hjerteinsufficiens, ofte hypertension.
3. Normal/nærmormal EF samt tegn på diastolisk dysfunktion/forhøjet fyldningstryk (se nedenfor).
4. Respons på behandling.

Diagnose


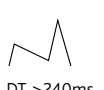
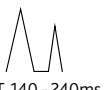





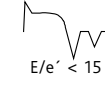
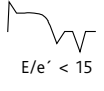
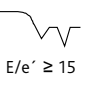
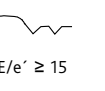
Der findes ingen etablerede kriterier for diagnosticering af non-systolisk hjerteinsufficiens. I ESC-guidelines er foruden symptomer på hjerteinsufficiens anvendt en EF > 45 %, normal LV dimension og volumen, samt ekkokardiografiske kriterier på abnorm LV relaxation, fyldning og diastolisk stivhed. Disse kriterier er ikke valideret i kliniske studier. *Vasan og Levi*¹¹⁹ har anvendt følgende definition: Klinisk hjerteinsufficiens: EF > 50 % indenfor 72 timer fra debut af symptomer/indlæggelse og tegn på LV diastolisk dysfunktion ved katektisation. Hvis alle 3 kriterier var til stede, blev diagnosen betegnet som defi-

Tabel 10. De væsentlige karakteristika ved non-systolisk hjerteinsufficiens sammenlignet med systolisk hjerteinsufficiens

| | Hjerteinsufficiens med reduceret EF | Hjerteinsufficiens med normal EF |
|---|--|--|
| Køn | M>K | K>M |
| Alder | 50-60 år | 60-70 år |
| Hyppigste ætiologi | Myokardieinfarkt Idiopatisk dilateret kardiomyopati | Hypertension ± diabetes Atrieflimren Iskæmi episoder |
| Klinik | Vedvarende hjerteinsufficiens symptomer | Ofte episodiske hjerteinsufficienssymptomer |
| Ventrikel remodelering (øgning af LV volumen) | +++ | 0 |
| Hypertrofi af venstre ventrikel | +/- | +++ |
| Dyssynkroni | Almindeligt | Mindre almindeligt |
| Mitralflow | RFM eller NRM | NRM |
| Mitralplan systolisk hastighed | Mærkbart reduceret | Moderat reduceret |
| Tidlig mitralklapplan diastolisk hastighed | Mærkbart reduceret | Moderat reduceret |
| Venstre atrie tryk | Forhøjet | Forhøjet |
| Venstre atrie volumen | Forøget | Forøget |

RFM = restriktivt fyldnings mønster; NRM = nedsat relaxations mønster

Figur 2

| Ekkokardiografiske variable til vurdering af diastolisk funktion og LV fyldningstryk | | | | |
|--|---|---|---|--|
| | Normal | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 |
| PW-Doppler |  DT 140 - 240ms E/A 0.75 - 1.5 |  DT >240ms E/A <0.75 |  DT 140 - 240ms E/A 0.75 - 1.5 |  DT <140 E/A >1.5 |
| Color M-mode |  Vp > 0.45 |  Vp ≤ 0.45 |  Vp ≤ 0.45 |  Vp ≤ 0.45 |
| Vævs Doppler |  E/e' < 15 |  E/e' < 15 |  E/e' ≥ 15 |  E/e' ≥ 15 |
| LA tryk | normal | normal | Moderat forøget | Svært forøget |
| Størrelse Ve. atrium | < 32 ml/m ² | normalt | > 32 ml/m ² | forstørret |

E/a: forholdet mellem E og A takkens højde. DT: decelerationstiden af E takken.
E/e': forholdet mellem E takkens højde og vævsdoppler é i mitralringen Vp: hældningen af mitralindflow

nitiv, og hvis hjertekaterisation ikke var tilgængelig, blev diagnosen anset som sandsynlig. Zile et al.¹¹⁸ undersøgte 63 patienter med EF > 50 %, hypertrofi af venstre ventrikel og tegn på hjerteinsufficiens. De konkluderede, at bestemmelse af diastolisk funktion var konfirmerende for diagnosen, men ikke nødvendigt, hvis der var tegn på hypertrofi af venstre ventrikel. Atter andre har anvendt symptomer på hjerteinsufficiens, normal EF og forhøjet BNP¹²⁰.

Denne arbejdsgruppe anbefaler følgende diagnostiske kriterier: Kliniske tegn på hjerteinsufficiens understøttet af f.eks. lungestase på røntgen af thorax eller forhøjet BNP og ekkokardiografisk normal EF samt størrelse af ventrikel. Det er kontroversielt, hvorvidt ekkokardiografisk vurdering af diastolisk funktion er nødvendig for diagnosen, men følgende ekkokardiografiske fund vil understøtte denne: hypertrofi af venstre ventrikel, forstørrelse af venstre atrium (hvis patienten ikke har atrieflimren) og ekkokardiografiske tegn på diastolisk dysfunktion (se figur 2). En normal ekkokardiografi som indeholder vurdering af venstre atriums volumen, diastolisk funktion, samt fyldningstryk vil efter denne arbejdsgruppes mening udelukke non-systolisk hjerteinsufficiens.

Hjerteklapsygdom kan bevirke eller medvirke til non-systolisk hjerteinsufficiens, men traditionelt ekskluderes patienter med hjerteinsufficiens på basis af hjerteklap sygdom fra gruppen non-systolisk hjerteinsufficiens.

Ætiologi

Hypertension med hypertrofi af venstre ventrikel forekommer hyppigt ved non-systolisk hjerteinsufficiens og ligeledes er forekomst af atrieflimren hyppigt med tab af den atriale kontraktion og reduceret

fyldningstid, som kan medføre lungestase/lungeødem¹¹⁶. Der er endvidere en sammenhæng mellem hypertension, som kan fremme udviklingen af atrieflimren på grund af øget fyldningstryk og dermed øget størrelse af venstre atrium. Patienterne er desuden ældre og hyppigt kvinder. Disse patienter har ofte normal uddrivningsfraktion, men i flere studier med vævsdoppler undersøgelser, er bevægelsen i længdeaksen ikke normal 16, 113-115, 119-121. Længdeakse bevægelsen er mere følsom for iskæmi og fibrose, hvorfor dette fund ikke er uventet. Der er desuden en sammenhæng mellem systole og diastole, således at den primære diastoliske fyldning er relateret til den forudgående del af systolen, som fremmer den passive fyldning først i diastolen¹²².

Det er blevet argumenteret ud fra trykvolumen kurver, at systolisk hjerteinsufficiens og non-systolisk hjerteinsufficiens er 2 forskellige enheder^{17,123}. Bestemmelsen af trykvolumen kurverne er et mål for venstre ventrikels globale funktion og udtrykker ikke regional dysfunktion eller nedsat funktion af kontraktionerne i længdeaksen. Trykvolumen kurverne kan forblive normale til trods for betydelige ændringer i den myokardielle funktion¹¹⁹.

Den væsentligste forskel mellem systolisk hjerteinsufficiens og non-systolisk hjerteinsufficiens er øgning i venstre ventrikels volumina og form (remodelering) som ses ved systolisk hjerteinsufficiens. Systolisk hjerteinsufficiens er ofte relateret til iskæmisk hjertesygdom, specielt tidligere myokardieinfarkt, hvilket er et kraftigt stimulus for udvikling af remodelering med øgning af volumina og nedsat uddrivningsfraktion¹²⁴. Ved hypertension udvikles hypertrofi af venstre ventrikel, som kan medføre øget stivhed af venstre ventrikel, diastolisk dysfunktion og nedsat longitudinal systolisk funktion¹²⁵. Kompensatorisk vil der opstå forøget radial kontraktion, med en deraf tilsyneladende normal uddrivningsfraktion. Påvirkning af remodeleringsprocessen kunne derfor være et væsentlig terapeutisk mål, specielt inden udvikling af hjerteinsufficiens symptomer.

Perifere faktorer synes også at spille en rolle med øget afterload, som påvirker både den systoliske og diastoliske funktion af venstre ventrikel. Man taler om en arteriestivhed, som kan skyldes indlejring af collagen i myokardiet og arterievæggen, som vil forstærke stress induceret hypertension og forværring i den diastoliske funktion¹²⁶. Nedsat nyrefunktion kan ligeledes være en medvirkende årsag til blodtrykstigning og forøget væskeakkumulering.

Forekomst

I kliniske studier har en betydelig del af patienterne med hjerteinsufficiens bevaret uddrivningsfraktion, og der er blevet noteret en betydelig spredning med en variation fra 13 til 74 %¹²⁷. Denne meget store spredning skyldes bl.a. undersøgelse af forskellige populationer med incident og/eller prævalent hjerteinsufficiens. De kriterier, som er brugt til diagnostisering af non-systolisk hjerteinsufficiens, definition af systolisk dysfunktion samt om det er populationsstudier eller studier på hospitaliserede patienter. Alderssammensætningen er også af væsentlig betydning, idet forekomsten af non-systolisk hjerteinsufficiens stiger væsentligt med alderen. I EPICA-studiet¹²⁸ ses en væsentlig større stigning af non-systolisk hjerteinsufficiens, specielt blandt kvinder med stigende alder. Baseret på de eksisterende populationsundersøgelser af non-systolisk hjerteinsufficiens, varierer prævalensen i en population mellem 1,1 og 5,5 % afhængig af alderssammensætningen i den undersøgte population og de anvendte va-

riable. I undersøgelser af personer ældre end 65 år varierer forekomsten af non-systolisk hjerteinsufficiens i populationen mellem 3,1 og 5,5 %¹²⁸. Owan et al. beskriver en stigende prævalens af non-systolisk hjerteinsufficiens gennem de sidste 15 år, hvorimod mortaliteten er forblevet uændret¹²⁹. Blandt 6076 patienter udskrevet fra Mayo Clinic Hospital i Olmstedt County i perioden 1987-2001 havde 47 % bevaret uddrivningsfraktion¹³⁰.

Prognostisk betydning

Non-systolisk hjerteinsufficiens har i forskellige studier en variabel morbiditet og mortalitet hvad der ikke er uventet med baggrund i den inhomogene patientgruppe, forskelle i alder og definitoriske vanskeligheder. Flere studier har vist, at isoleret diastolisk dysfunktion uden hjerteinsufficienssymptomer er forbundet med øget morbiditet¹³¹ og mortalitet¹²⁹. Hos patienter med symptomer på hjerteinsufficiens er der også konstateret en stor spredning i morbiditet og mortalitet^{108, 132-135}. Den underliggende patofysiologiske årsag til hjerteinsufficiens spiller en betydelig rolle for prognosen og forekomst af iskæmisk hjertesygdom spiller eventuelt en yderligere rolle for prognosen, men spørgsmålet er ikke endeligt afklaret¹³⁶⁻¹³⁸. I et canadisk studie blev 2802 patienter udskrevet i perioden 1999-2001 med en hjerteinsufficiensdiagnose. 31 % af disse patienter havde en uddrivningsfraktion på > 50 %, i gennemsnit 62,4 % og mortaliteten blandt disse patienter afveg ikke signifikant fra patienter med systolisk hjerteinsufficiens med en uddrivningsfraktion < 40 %, i gennemsnit 25,9 %. Klinisk er NYHA klasse¹³⁶, faldende nyrefunktion¹³⁹ og alder over 70 år¹³³ samt ekkokardiografiske variable med et restriktivt fyldningsmønster og forøget atrie volumina prædiktorer for dårlig prognose. BNP har tiltrukket sig betydelig interesse ved systolisk hjerteinsufficiens, men nogle undersøgelser har vist, at BNP kan være normal hos patienter med diastolisk dysfunktion¹⁴⁰.

Behandling

Den tilgrundliggende årsag til non-systolisk hjerteinsufficiens bør behandles: Det kan være hypertension, diabetes eller iskæmi. Herudover bør sinusrytme opretholdes på grund af bidraget fra den atriale kontraktion. Forlængelse af diastolen kan forbedre den diastoliske funktion, hvorfor takykardi bør undgås. Yderligere bør reduktion af forhøjet fyldningstryk på højre side foretages.

Anvendelse af farmaka ved non-systolisk hjerteinsufficiens er for det meste empirisk.

Diuretika og nitrater: Der findes ingen studier, som bekræfter den positive effekt af disse stoffer, men diuretika og nitrater vil være et naturligt valg ved lungestase og forhøjet fyldningstryk på højre side.

ACE-hæmmere/angiotensin II receptor antagonist: I CHARM preserved studiet, hvor der blev anvendt en angiotensin II receptor antagonist, fandt man en reduktion i genindlæggelser, hvorimod der ikke var effekt på mortalitet¹³⁴. I PEP-CHF¹⁴¹ fandtes ligeledes en reduktion i hospitalisering, men ingen effekt på mortalitet. I HOPE og EUROPA studierne^{142, 143} fandtes at ACE-hæmmere kunne reducere nyudviklingen af hjerteinsufficiens. Det skal understreges at ingen af disse studier krævede ekkokardiografiske tegn på diastolisk dysfunktion som inklusionskriterium, og populationerne kan derfor ikke umiddelbart siges at bestå af patienter med diastolisk hjerteinsufficiens.

Betablokkere: Reducerer hjertefrekvensen og forlænger dermed diastole varigheden og kan forbedre den diastoliske funktion.

Aldosteron receptor antagonist: Er teoretisk en attraktiv stofgruppe, men der foreligger ikke randomiserede studier

Andre stoffer: I en subgruppe fra DIG-studiet med EF > 45 % fandtes digoxin at reducere hospitalisering for hjerteinsufficiens, men ikke mortalitet⁵⁸.

Det er denne arbejdsgruppes holdning, at der burde foretages gode randomiserede studier af behandling til non-systolisk hjerteinsufficiens. Til dette foreligger må anbefalingen være, at non-systolisk hjerteinsufficiens behandles med et eller flere af de farmaka, som bruges ved systolisk hjerteinsufficiens.

Akut hjerteinsufficiens

Indledning

De fleste studier viser at cirka halvdelen af patienter indlagt med akut hjerteinsufficiens har normal systolisk funktion af venstre ventrikel, såkaldt non-systolisk hjerteinsufficiens. En del af patienter kategoriseret som havende non-systolisk hjerteinsufficiens i disse studier er dog utvivlsomt fejldiagnosticerede (KOL, adipositas, lungeemboli, venøs insufficiens osv), og den sande andel af patienter, som faktisk har hjerteinsufficiens med bevaret systolisk funktion er således formentlig noget lavere. En liste med de hyppigste tilgrundliggende årsager samt hyppigste udløsende årsager til akut hjerteinsufficiens kan ses i tabel 1 (side 4). Således er årsagerne til akut og kronisk hjerteinsufficiens de samme men en hyppig årsag til akut er forværring af eksisterende kronisk hjertesigt. Akut hjerteinsufficiens er forbundet med betydelige omkostninger for samfundet. Cirka halvdelen af patienterne kræver indlæggelse i koronarafsnit eller intensiv afdeling og indlæggelsestiden i nyere materialer er i gennemsnit 7-9 dage^{3,4}. Prognosen ved akut hjerteinsufficiens er alvorlig. En række studier har dokumenteret, at risikoen for genindlæggelse af hjerteinsufficienspatienter er 25-50 % inden for de første 6 måneder efter udskrivelse¹⁴⁴. I det danske DIAMOND register af patienter indlagt med hjerteinsufficiens var 30 dages og et års mortaliteten henholdsvis 5 % og 24 %¹⁴⁵. Til sammenligning fandtes en 4 % mortalitet under indlæggelse i det meget store amerikanske ADHERE register af patienter indlagt med akut hjerteinsufficiens¹⁴⁶.

Akut hjerteinsufficiens kan inddeles på flere måder, der alle har prognostisk værdi. Killip klassifikationen (tabel 3 se side 5) er udviklet for patienter med akut myokardieinfarkt og passer derfor bedst til »de novo« hjerteinsufficiens, mens den prognostiske værdi af den kliniske inddeling er valideret hos patienter med dilateret kardiomyopati og dermed anvendeligt ved akut forværring af kronisk hjerteinsufficiens.

Definitioner og klinisk inddeling

Akut opståede symptomer sekundært til kardial dysfunktion. Det er ofte en livsfarlig tilstand der kræver hurtig noninvasiv og/eller invasiv behandling.

Det kan opstå »de novo« eller som akut forværring af kronisk hjerteinsufficiens. Patienter med akut hjerteinsufficiens kan inddeles i 3 forskellige kategorier med karakteristisk klinisk præsentation og prognose¹⁴⁷ og hvor behandlingsstrategien er forskellig:

1. Hypertensivt lungeødem
2. Kardiogent shock
3. Dekompenseret kronisk hjerteinsufficiens

Diagnostik – Non-invasiv

Klinisk evaluering

Blodtryk, puls, temperatur, hjerte- og lungestetoskopi, undersøgelse af venefyldning, perifere cirkulation og perifer temperatur er vigtige.

Fyldningen af højre ventrikel kan sædvanligvis bedømmes ud fra

venetrykket primært svarende til vena jugularis interna, alternativt vena jugularis externa. Perifer ødemdannelse og hepatomegali kan være andre men mindre specifikke tegn på forhøjet højre atrietryk. Krepitation eller fugtige rallelyde ved lungestetoskopi kan være tegn på forhøjet fyldningstryk på venstre side. Tilstedeværelsen af galloprytme eller kardielle mislyde er også af betydning for diagnose og klinisk vurdering. Ved svært forhøjede tryk på både højre og venstre side kan de klassiske fund ikke sjældent helt mangle. Ved svært nedsat cardiac output vil den perifere hudtemperatur ofte være mærkbart nedsat som tegn på øget perifer vaskulær modstand og reduceret perifer blodgennemstrømning

EKG, røntgen af thorax, biokemi og ekkokardiografi

Undersøgelserne følger samme overordnede retningslinier som ved kronisk hjerteinsufficiens. Sandsynligheden for at en patient med akut hjerteinsufficiens har et helt normalt EKG er meget lille (< 10%)¹⁴⁸. Hos patienten med akut hjerteinsufficiens kan EKG samtidig give vigtige oplysninger om årsag (akut myokardieinfarkt, arytmi) og direkte dirigere den videre udredning og behandling af patienten. Er patienten respiratorisk påvirket eller perifert kontraheret foretages arteriel gas analyse. Natriuretiske peptider (fremfor alt BNP og NTproBNP) er sensitive markører for øget myokardiel stress, men i centre hvor der er umiddelbar adgang til ekkokardiografi vil testen imidlertid næppe have store konsekvenser, idet ekkokardiografi umiddelbart kan besvare om patienten har hjerteinsufficiens og samtidig give vigtige oplysninger om årsag og dermed om rationel behandlingstrategi. Hvis ikke patienten prompte bedres som ventet på den givne initiale behandling, eller hvis der er kliniske tegn på kardiogent shock skal ekkokardiografien udføres akut.

Diagnostik – Invasiv

Koronararteriografi er indiceret ved samtidig ustabil angina eller myokardieinfarkt, idet revaskularisering i disse tilfælde kan være prognoseforbedrende. Ved uafklaret akut hjerteinsufficiens kan koronararteriografi også komme på tale. Ved tvivl om diagnosen eller afgørende usikker vurdering af fyldningstrykkene trods klinisk evaluering og non-invasive undersøgelser kan højresidig hjertekateterisation eller alternativt anlæggelse af pulmonalarterie kateter (Swan Ganz kateter) komme på tale.

Behandling – Farmakologisk

Ved akut hjerteinsufficiens ses ofte samtidige infektioner, nyresvigt og nedsat glucose tolerance. Det er naturligvis vigtigt at disse tilstande behandles hurtigt og effektivt. Det skal understreges at ved akut hjerteinsufficiens bør medicin gives intravenøst og normoglycæmi bør tilstræbes med insulin.

Ilt og respirationsstøtte

Normal arteriel ilt saturation tilstræbes med ilt tilskud til hypoxiske patienter. Hvis ikke dette er tilstrækkeligt suppleres med non-invasiv respirationsstøtte omfattende CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), NIV-maske (non-invasive positive pressure ventilation), eller BiPAP (bilevel positive pressure support, NIV-maske med PEEP). Herved rekruteres så meget lungevæv som muligt, det funktionelle residual volumen øges og respirationsarbejdet nedsættes. Flere randomiserede undersøgelser hos patienter med akut kardiogent lungeødem dokumenterer at behovet for regelret respirator behandling med endotrakeal intubation reduceres ved non-invasiv respirationsstøtte^{149, 150}, men der er ikke dokumenteret øget overlevelse.

Hvis vasodilaterende behandling (se nedenfor) samt ovenstående ikke er tilstrækkeligt eller patienten udtrættes er der indikation for respirator behandling med endotrakeal intubation og sedering af patienten. Herved aflastes patienten for respirationsarbejdet og der opnås bedre respiration. Dette medfører som regel sekundært en bedring af cirkulationen. Desuden muliggøres eventuel invasiv behandling af patienten.

Nitroglycerin

Hos patienter med akut lungeødem og acceptabelt systemisk blodtryk er vasodilatorer en hjørnesten i behandlingen. Blandt de vigtigste, og i Danmark mest anvendte, er nitrater. I lave doser er nitroglycerin først og fremmest en venodilatator, men i højere doser virker nitrater ligeledes arterioledilaterende og dermed afterload reducerende. Samtidig medfører nitroglycerin koronar vasodilatation, og øger ikke det myokardielle iltforbrug, hvilket gør nitratpræparater specielt velegnede i forbindelse med lungestase og lungeødem i forbindelse med iskæmisk hjertesygdom. Initialt kan forsøges sublingual behandling med nitroglycerin spray, men oftest er intravenøs infusion nødvendig. Der kan intravenøst gives 3 mg isosorbid dinitrat hver 5. minut eller kontinuerlig infusion af glycerylnitrat 0,2-0,4 µg/kg/min der hurtigt optitreret til ønsket klinisk effekt. Tæt kontrol af blodtrykket er påkrævet hos patienter som behandles med nitroglycerin infusion eller gentagne intravenøse injektioner. Et enkelt velgennemført studie har sammenlignet effekten af repeterede injektioner af høje doser af isorbid dinitrat (kombineret med lavdosis furosemid) med højdosis furosemid kombineret med lavdosis nitratinfusion hos patienter med lungeødem og hypoksæmi. Studiet bekræftede at høj dosis nitrat var høj dosis loop diuretikum overlegent, og denne strategi kan derfor anbefales. Hos patienter med vedvarende hypertension og refraktært lungeødem anbefales infusion af nitroprussid, selvom dokumentationen i forbindelse med akut hjerteinsufficiens er beskedent¹⁵¹. Patienter, som kræver behandling med nitroprussid bør indlægges i intensivt afsnit og have kontinuerlig intraarteriel monitorering af blodtrykket.

Diuretika

Diuretika anvendes hos patienter med hjerteinsufficiens symptomer som skyldes væskeoverskud (såkaldte »våde« hjerteinsufficienspatienter). Selvom der ikke foreligger gode studier, der dokumenterer effekt af konventionelle diuretika på overlevelse i forbindelse med hjerteinsufficiens, er diuretikas anvendelighed uomgængelig. Udover at øge salt og vandudskillelsen har loop-diuretika formentlig også en beskedent direkte vaskulær effekt medførende vasodilatation og derigennem fald i pre- og afterload. Intravenøs injektion af loop-diuretika (furosemid og bumetanid) reducerer inden for minutter venstre og højre atriums tryk. Det anbefales at starte med moderate doser af loop-diuretika (eksempelvis 40 mg furosemid eller 1 mg bumetanid intravenøst) og observere diuretisk og hæmodynamisk respons inden for eksempelvis 20-30 minutter. Ved manglende eller insufficient effekt øges dosis. Ved refraktær væskeoverskud anvendes kontinuerlig infusion af loop-diuretika (eksempelvis furosemid 5-40 mg/time), som er vist at være mere effektivt end refraktære doser¹⁵². Eventuelt tillægges thiazid diuretikum, hvorved natrium reabsorptionen blokeres både i Henles slynge samt i distale konvolutte samlerør, medførende en kraftigere natriuretisk effekt. Metolazon (døgndosis 2,5-20 mg per os eller sonde) er et potent thiazidlignende diuretikum, som formentlig tillige har effekter i proksimale tubuli. I modsætning til almindelige thiazid diuretika har metolazon bevaret natriuretisk effekt også ved meget lave glomerulære filtrationshastigheder, og kan derfor ofte med fordel anvendes til hjerteinsufficienspatienter¹⁵³.

Intensiv behandling med diuretika medfører ofte bivirkninger, som kan være alvorlige. Hyppig monitorering af elektrolytter (natrium, kalium, ioniseret calcium og magnesium) er nødvendig. For kraftig afvanding medfører intravaskulær hypovolæmi, nedsat minutvolumen med forværring af hjerteinsufficiens og nyreinsufficiens til følge. Det er en klinisk erfaring at intensiv afvanding, som oftest er kombineret med sengeleje, medfører en øget risiko for venøse tromboemboliske komplikationer.

Inotropibehandling

Brugen af inotropi er klinisk indiceret ved manifest eller truende kardiogent shock med perifer hypoperfusion med lavt blodtryk og skridende nyrefunktion. Ved lungeødem resistent over for traditionel behandling med vasodilatation og diuretika kan inotropibehandling også være indiceret. Traditionelle inotropika er energikrævende og øger iltforbruget i myokardiecellerne, hvilket medfører en risiko for atrielle og ventrikulære takarytmier og myokardieiskæmi. Der er generelt ingen evidens for en mortalitetsreducerende effekt af behandling med inotropika ved akut hjerteinsufficiens, og behandlingen skal derfor kun anvendes støttende således at diagnostik og kausal behandling kan foretages.

Tabel 11. Farmakoterapi af akut hjertesvigt

| Lægemiddel | Dosis | Hovedvirkning |
|---------------|---------------------------------|--|
| Milrinone | 0.3-1.5 µg/kg/min | Positivt inotrop Vasodilatator |
| Dobutamin | 3-20 µg/kg/min | Positivt inotrop Vasodilatator |
| Dopamin | 1-4 µg/kg/min 5-20 µg/kg/min | Positivt inotrop Vasodilatator Vasokonstriktor |
| Nitroglycerin | 0.2 – 3.0 µg/kg/min | Overvejende venodilatator |
| Noradrenalin | 0.03-0.20 µg/kg/min | Vasokonstriktor |
| Nitroprussid | 0.3-2.0 µg/kg/min | Vasodilatator |

Dopamin, adrenalin og noradrenalin har alle ved høj dosering vasokonstriktorsk effekt og kan derfor øge blodtrykket. Disse præparater må kun gives i en sikker intravenøs adgang – dvs i et CVK. Dobutamin, phosphodiesterasehæmmere og levosimendan har alle kardilaterende effekt (såkaldte inodilatorer) og øger derfor primært hjertets minutvolumen og kan resultere i blodtryksfald – specielt hvis patienten ikke er velhydreret. En oversigt over de hyppigst anvendte inotropika og deres virkningsprofil findes i tabel 11.

Dopamin virker i lavere doser (<4 µg/kg/min) overvejende vasodilaterende via dopaminerge receptorer. Lavdosis dopamin øger renal blodgennemstrømning, glomerulær filtrationshastighed og natriurese, men nyresvigt hos intensivpatienter kan ikke forebygges med denne behandling. Ved højere doser (>4 µg/kg/min) stimulerer dopamin også perifere alfareceptorer og giver overvejende vasoconstriction. Dopamin er derfor potentielt værdifuld ved lavt blodtryk (systolisk < 80 mmHg). Via beta-adrenerge receptorer øger dopamin cardiac output.

Dobutamin har via betaadrenerge receptorer positiv kronotrop og inotrop effekt samtidig med en vis perifer vasodilatation. Pulmonaltryk og PCW-tryk reduceres sædvanligvis af dobutamin. Diuresen øges under dobutamininfusion sekundært til øget cardiac output og øget renal blodgennemstrømning. Takyfylaksi er markant formentlig på baggrund af β-receptor nedregulering. Halveringstiden for dobutamin er kun få minutter, hvilket gør det let styrbart. I et mindre studie med 13 patienter med kardiogent cirkulatorisk kollaps gav dobutamin signifikant lavere venstre ventrikel slutdiastolisk tryk og højere cardiac index sammenlignet med dopamin¹⁵⁴. Dobutamin er sammenlignet med calciumsensitizeren levosimendan i LIDO-, CASINO- og SURVIVE-studierne, hvor patienter med akut hjersteinsufficiens er inkluderet. Metaanalyse¹⁵⁵ af disse studier (hvoraf dog kun et endnu forefindes som endelig tidsskriftartikel) har vist øget »short-term« mortalitet ved behandling med dobutamin i forhold til levosimendan. I CASINO studiet med 100 patienter i hver af grupperne var der øget 6 måneders mortalitet i dobutamin-gruppen i forhold til placebo-gruppen¹⁵⁶. Der er også en mulig overdødelighed forbundet med dobutaminbehandling i repetitive doseringer ved kronisk hjersteinsufficiens¹⁵⁷.

Phosphodiesterasehæmmere (PDE-hæmmere) hæmmer degradationen intracellulært af cyklisk AMP, hvilket medfører øget calciumion-koncentration og derfor øget kontraktilitet. PDE-hæmmere har kraftig vasodilaterende effekt, samt inotrop og lusinotrop effekt, således at cardiac index øges og modstanden i både det pulmonale og systemiske kredsløb reduceres. PDE-hæmmere har bevaret hæmodynamisk effekt under betablokkerbehandling, en vigtig fordel i forhold til betaadrenerge inotropika¹⁵⁸. Milrinon elimineres renalt og har halveringstid på flere timer. Der er risiko for akkumulering ved moderat til svær nyreinsufficiens. Kombinationen af PDE-hæmmer og dobutamin har en additiv positiv inotrop effekt¹⁵⁹. Langtidsbehandling oralt med milrinon har vist øget morbiditet og mortalitet¹⁶⁰. I et større randomiseret, placebokontrolleret studie af patienter med akut forværring i kronisk hjersteinsufficiens vurderet til ikke at have behov for inotropi, var effekten af 48 timers infusion med milrinon på indlæggelsestid, risiko for død eller genindlæggelse ikke signifikant forskellig fra placebo¹⁶¹. Der var øget risiko for hypotension og atriale arytmier under milrinonbehandling. På grund af tendensen til hypotension er der ofte behov for samtidig vasokontraherende behandling og kontinuerlig måling af det arterielle blodtryk. I Danmark anvendes kun milrinon (Corotrop).

Levosimendan tilhører en ny klasse af inotropika: calciumsensitizer. Øget calciumfølsomhed af de kontraktile proteiner giver den

inotrope effekt, og åbning af kaliumkanaler er ansvarlig for den arterielle perifere og pulmonale vasodilatation. Der er data, der tyder på, at levosimendan også har en vis PDE-hæmning. Halveringstiden for en aktiv metabolit er 80 timer, hvilket forklarer den cirka en uge varende effekt efter en 24-timers infusion. Levosimendan har en vel-dokumenteret gunstig hæmodynamisk effekt overfor placebo med stigning i cardiac index og slagvolumen og fald i PCW-tryk, perifere og pulmonale vaskulære modstand^{162,163}. Samtidig reduceres graden af dyspnø og træthed. Til forskel fra dobutamin synes det hæmodynamiske respons på levosimendan at være bevaret under samtidig β-blokkerbehandling¹⁶⁴. Sammenlignet med placebo i flere både små og større studier synes levosimendan ikke at være behæftet med en øget mortalitet¹⁵⁵. Levosimendan er også dokumenteret sikker efter akut myokardieinfarkt¹⁶⁵. En metaanalyse har vist, at levosimendan har lavere »short-term« mortalitet end dobutamin¹⁵⁵. Der foreligger præliminære, men dog lovende resultater for brugen af levosimendan per- og postoperativt ved hjertekirurgi¹⁶⁶. Hypotension, hovedpine, atrieflimmer, ventrikulær takykardi og ventrikulære ekstrasystoler ses som bivirkninger ved behandling med levosimendan. På grund af tendensen til hypotension rekommanderes levosimendan ikke til patienter med systolisk blodtryk < 85 mmHg. Alt i alt er levosimendan den inodilator, der er bedst dokumenteret ved akut hjersteinsufficiens. Hvis man vil anvende inotropibehandling ved akut hjersteinsufficiens hos patienter med bevaret blodtryk kan man derfor overveje at anvende levosimendan. De andre inodilatorer kan dog være berettede hvis der ønskes hurtigt op og nedtitrering af behandlingen. Endeligt skal det understreges at heller ikke levosimendan er afprøvet lege artis ved kardiogent shock.

Adrenalin anvendes generelt ved svær akut hjersteinsufficiens med hypotension refraktær over for dopamin eller dobutamin. Adrenalininfusion bør kun gives under samtidig hæmodynamisk monitorering.

Noradrenalin har meget høj affinitet over for α-receptorer og anvendes generelt når perifer vasoconstriction og øget perifer vaskulær modstand ønskes. Indikationen er lavt systemisk blodtryk relateret til lav perifer modstand, f.eks. septisk shock. Noradrenalin kan reducere organperfusionen.

Digoxin har en positiv inotrop effekt via hæmning af Na⁺/K⁺-ATPasen. Ved akut hjersteinsufficiens giver digoxin en let stigning i cardiac output og fald i fyldningstrykkene. Efter episoder med akut dekompenisering ved kronisk svær hjersteinsufficiens kan digoxin reducere risikoen for fornyet dekompenisering. Imidlertid synes behandling med digoxin i et substudie til AIRE-studiet at forværre prognosen efter akut myokardieinfarkt¹⁶⁷. Desuden er der evidens for øget infarktstørrelse og øget risiko for maligne proarytmier ved behandling med digoxin efter akut myokardieinfarkt. Brugen af digoxin som inotropi kan derfor ikke rekommanderes ved akut hjersteinsufficiens, specielt ikke efter akut myokardieinfarkt. En indikation for digoxin kan dog være takykardi-induceret akut hjersteinsufficiens, hvor frekvenskontrollen ikke er sufficient på anden behandling. Streng frekvenskontrol af takyarytmier ved akut hjersteinsufficiens kan mindske hjersteinsufficienssymptomerne.

ACE-hæmmere

Den hæmodynamiske effekt af ACE-hæmmere skyldes den reducerede angiotensin II produktion og øgede bradykinin-niveau. Hæmodynamisk giver ACE-hæmmere reduceret perifer modstand og fald i fyldningstrykkene på baggrund af både arteriel og venøs vasodilatation. ACE-hæmmere har ingen direkte effekt på myokardiekontraktiliteten. Der ses en lettere øget natriurese efter ACE-hæmning. Der

foreligger ingen mortalitetsstudier af effekten af akut ACE-inhibition generelt ved akut hjerteinsufficiens. Akut behandling med enalapril intravenøst efter akut myokardieinfarkt har ingen mortalitetsreducerende effekt¹⁶⁸. Flere store randomiserede studier har dog vist en klar mortalitetsreducerende effekt af ACE-hæmmerbehandling peroralt senere i forløbet efter akut myokardieinfarkt, hvis der er klinisk hjerteinsufficiens eller nedsat venstre ventrikelfunktion^{45, 46}. Konkluderende skal intravenøs ACE-hæmning ikke anvendes, men efter stabilisering skal tidlig behandling (2-3 døgn) med ACE-hæmmer startes i lav dosering med optitrering af dosis under kontrol af nyrefunktion og blodtryk.

Betablokkere

Der foreligger ikke randomiserede studier med akut anvendelse af betablokkere ved akut hjerteinsufficiens og traditionelt har betablokkerbehandling været betragtet som kontraindiceret i denne situation.

I begyndelsen af 1980'erne før trombolyseseæraen blev akut intravenøs behandling med betablokker ved akut myokardieinfarkt undersøgt i flere studier^{169, 170}, patienter med hypotension og hjerteinsufficiens blev imidlertid ekskluderet. I denne selekterede patientkategori reducerer betablokkere risikoen for maligne takyarytmier, infarktstørrelse og analgetikaforbrug. Der var dog en øget risiko for udvikling af kardiogen shock. En metaanalyse over korttidseffekten af akut betablokkerbehandling ved akut myokardieinfarkt viste ingen signifikant effekt på mortaliteten¹⁷¹. I COMMIT-studiet blev 45852 patienter med akut myokardieinfarkt randomiseret til enten akut intravenøs metoprololbehandling fulgt op af peroral behandling eller placebo. Kun patienter med svær inkomensation eller shock var ekskluderet. Der fandtes en signifikant øget risiko for udvikling af død, reinfarkt, shock og hjertestop på dag 0-1 i metoprololgruppen, specielt hos de dårligste patienter. Fra dag 2 var der en gunstig effekt af betablokkerbehandlingen¹⁷². CAPRICORN-studiet viste, at betablokkerbehandling opstartet 3-21 dage efter et akut myokardieinfarkt hos patienter med asymptomatisk nedsat venstre ventrikelfunktion (EF < 40 %) har en positiv effekt på langtidsoverlevelsen⁵³. Akut intravenøs betablokkerbehandling bør derfor ikke anvendes ved akut hjerteinsufficiens og ikke rutinemæssigt til alle patienter med akut myokardieinfarkt i den akutte fase. Hvis patienten er velkompenseret og venstre ventrikels uddrivningsfraktion ikke er svært nedsat kan betablokkerbehandling overvejes ved persisterende iskæmi eller takykardi. Ved patienter med akut myokardieinfarkt som stabiliseres, bør peroral betablokkerbehandling startes tidligt. Ved akut forværring af kronisk hjerteinsufficiens i let til moderat grad uden inotropibehov kan betablokkerbehandling oftest fortsættes uændret. I tilfælde af svær forværring med truende eller manifest shock med organpåvirkning, hypotension og stigende lever- og nyretal samt behov for supplerende inotropibehandling bør betablokkerbehandlingen som hovedregel seponeres. Imidlertid kan man overveje at fortsætte betablokkerbehandlingen også i tilfælde med inotropibehov, hvis levosimendan eller milrinon anvendes, da disse inotropika har bevaret hæmodynamisk effekt under betablokkerbehandling. Ved anvendelse af betareceptorstimulerende inotropika bør betablokkerbehandling seponeres.

Behandling – Invasivt

Perkutan koronar intervention (PCI) og koronar bypass operation (CABG)

Ved kardiogen shock udløst af akut koronart syndrom skal koronar revaskularisering med PCI eller CABG foretages hurtigst muligt hvis debuttidspunkt for AKS er mindre end 36 timer siden og patientens kardiogene shock har været mindre end 18 timer¹⁷³.

Mekanisk cirkulationsstøtte

Hvis en patient med akut hjerteinsufficiens ikke kan stabiliseres på ovenstående behandling kan midlertidig mekanisk cirkulationsstøtte komme på tale. Det er dog et krav at der enten er mulighed for at bedring af hjertefunktionen med medicinsk eller kirurgisk intervention eller at patienten kan tilbydes hjertetransplantation eller permanent assist (såkaldt »destination therapy«)¹⁰⁶ senere.

Hypigst anvendt er aortaballonpumpen (IABP, intra-aortic balloon counter-pulsation pump). En 30-50 ml stor ballon placeres via arteria femoralis i aorta descendens. Ballonen synkroniseres med hjertet og pustes op i diastolen hvorved det diastoliske aortatryk og hermed koronar gennemblødningen øges. Ballonen tømmes igen ved systolens start hvorved afterload reduceres betydeligt og venstre ventrikel aflastes. IABP anvendes i dag primært ved potentielt reversibelt akut svigt af venstre ventrikel (efter PCI eller hjerteoperationer) samt ved ventrikel septum ruptur eller akut svær mitral insufficiens indtil operation kan foretages. Desuden bruges pumpen profylaktisk i forbindelse med perkutan koronar intervention (PCI) med høj risiko.

IABP er kontraindiceret ved aorta dissektion eller betydende aorta insufficiens. Trods eksistens i over 40 år er det endnu ikke dokumenteret i et randomiseret studie om IABP behandling kan reducere mortaliteten ved akut hjerteinsufficiens.

Et andet system der anvendes på samme indikationer i kardiologisk regi i Danmark er »Impella recover LP 2,5« (eller 5,0). Systemet består af en 4 mm tyk mikroaksial pumpe der via arteria femoralis placeres hen gennem aortaklappen og non-pulsatilt pumper blod fra venstre ventrikel ud i aorta ascendens og herved aflaster venstre ventrikel. Pumpen kan levere maksimalt 2,5 (eller 5,0) l/min.

På thoraxkirurgisk intensivafdelinger anvendes også ekstrakorporale pumper, der evt. også kan tilsluttes et ekstrakorporal oxygeneringssystem. Anlæggelse af disse systemer kræver thoraxkirurgisk ekspertise og de anvendes som regel ved svær hjertemuskelsvigt efter hjertekirurgi, men kan også anvendes ved svær akut hjerteinsufficiens hvis al anden behandling er utilstrækkelig eller ikke kan gennemføres.

Hjertetransplantation

Hjertetransplantation kan overvejes ved patienter med svær behandlingsrefraktær akut hjerteinsufficiens, hvor man skønner, at prognosen er dårlig. Det kan dreje sig om svær myocarditis, postpueperal kardiomyopati eller et stort myokardieinfarkt med dårlig klinisk effekt efter revaskularisering. Patienten bør stabiliseres med inotropika og mekanisk støtte før transplantationen.

Monitorering af behandlingen

Puls, blodtryk, temperatur og respirationsfrekvens samt biokemiske parametre skal naturligvis monitoreres sammen med telemetrisk EKG overvågning indtil patienten er fuldt stabiliseret. Blodtrykket kan måles non-invasivt hos de fleste patienter, mens en arteriekanyle bør anlægges ved hæmodynamisk instabilitet eller kardiogent shock samt ved behov for gentagne arterielle blodgas og syre-base analyser.

Centralt venekateter

Et centralt venekateter kan bruges til måling af det centrale venetryk svarende til trykket i højre atrium. Dette kan være vejledende for terapien med både væsker og inotropika. Det er dog vigtigt at undgå overfortolkninger af specielt det centrale venetryk, idet dette ikke nødvendigvis korrelerer med fyldningstrykket på venstre side hos patienter med akut hjerteinsufficiens. Det central venetryk påvirkes også af betydende tricuspidalinsufficiens og mekanisk ventilation med PEEP.

Samtidigt kan man let via et CVK måle ilt saturationen i veneblodet centralt. Herved fås et estimat for den blandede venøse iltmætning og derved cardiac output eller specielt ændringer i denne. Ved normal arteriel ilt saturation bør den venøse ilt saturation hos raske være > 70 % i hvile. Ved svær hjerteinsufficiens er behandlingsmålet, at den blandede venøse iltmætning skal være > 55-60 %. Denne parameter ændrer sig hurtigt ved ændring af cardiac output og er derfor meget egnet til at følge effekt af iværksat behandling – f.eks. inotropi behandling eller tilført volumen.

Tabel 12. Normalværdier

| PARAMETER | FORKORT. | NORMALOMRÅDE |
|------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| Centralt venetryk | CVP | 1-6 mmHg |
| Pulmonalt indkilingstryk | PCW | 6-12 mmHg |
| Cardiac index | CI | 2.4-4.0 l/min/m ² |
| Systemiske perifere modstand | SVR | 800-1400 dyn·s/cm ⁵ |
| Blandet venøs iltmætning | (SvO ₂) | 70-80 % |
| Lungekarmodstand | PVR | 100-200 dyn·s/cm ⁵ |
| Pulmonaltryk | PAP | 5-30/4-12 mmHg (mean < 20 mmHg) |

Tabel 13. Hæmodynamiske behandlingsmål

| | |
|--|------------------------------|
| Centralt venetryk (CVP) | ≤ 8 mmHg |
| Pulmonalt indkilingstryk (PCW) | ≤ 15 mmHg |
| Cardiac Index (CI) | ≥ 2.2 l/min/m ² |
| Systemisk perifere modstand (SVR) | ≤ 1200 dyn·s/cm ⁵ |
| Blandet venøs iltmætning (SvO ₂) | > 55 % |
| Middel arterielt blodtryk (MAP) | > 65 mmHg |

Pulmonalarteriekateteret

Pulmonalarteriekateteret kan give en fuld hæmodynamisk profil med målinger af tryk i højre atrium, pulmonalarterien, pulmonalt kapillært indkilingstryk (PCW-tryk) og samtidig kontinuerlig måling af cardiac output og den blandede venøse iltmætning. Rent diagnostisk kan kateteret anvendes i de sjældne tilfælde, hvor man kan være i tvivl om diagnosen hos dårlige og komplekse patienter med betydende samtidig hjerte- og lungesygdom. Man kan få svar på om eventuelle røntgenologiske forandringer skyldes stase eller f.eks. pneumoni. Viden om den hæmodynamiske profil kan bruges til terapistyring af væsker, vasodilatation og inotropi. Der foreligger to nylige prospektive randomiserede studier med brugen af PA-kateteret hos henholdsvis generelle kritisk syge intensivpatienter og patienter med akut hjerteinsufficiens^{174,175}. Der var ingen effekt på mortalitet eller længden af indlæggelsen i disse studier. En metaanalyse bekræfter dette fund¹⁷⁶. PA-kateteret anbefales derfor ikke som rutineovervågning hos alle patienter med svær hjerteinsufficiens, men det anbefales fortsat til hæmodynamisk ustabile patienter som ikke responderer tilfredsstillende på traditionel behandling og til patienter med en kombination af hypoperfusion og udtalt væskeretention. Brugen af PA-kateteret kan give komplikationer, hvorfor det bør fjernes så snart man skønner videre brug er uden større gavn. Alternativt kan man udføre engangsmålinger ved en højresidig hjertekateterisation. Tabel 12 og 13 giver information om normalværdier og behandlingsmål ved invasiv monitorering.

Visitation og behandlingsstrategi ved akut hjerteinsufficiens

Patienter med akut hjerteinsufficiens kan som overfor nævnt inddeles i 3 forskellige kategorier: hypertensivt lungeødem, kardiogent shock samt dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens

Visitation

Patienter med hypertensivt lungeødem samt patienter med dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens kan som regel behandles af kardiologer på de funktionsbærende enheder. Patienten med kardiogent shock har en meget dårligere prognose og kræver ofte mere specialiseret behandling. Inotropibehandling kan hos disse patienter primært anvendes til at holde dem i live i en kortere periode indtil mere kausal behandling kan iværksættes. Det er derfor vigtigt, at der i alle tilfælde af kardiogent shock eller præshock tidligt i forløbet konfereres med hjertecentret mhp overflyttelse af patienten. Alle patienter hvor tilstanden skønnes reversibel (f.eks. akut myokarditis eller AKS med under 36 timers anamnese), eller hvor kirurgi, mekanisk assist device (HeartMate) eller hjertransplantation kan komme på tale bør omgående flyttes til et hjertecenter.

Behandlingsstrategi Hypertensivt lungeødem

Ved hypertensiv lungeødem stiles primært efter akut arteriel vasodilatation. Førstevalget er nitratpræparater i høj dosis. Der suppleres med loop-diuretika (f.eks. inj. 40-80 mg furosemid) og ilttilskud evt. med CPAP, NIV maske eller sjældent respirator.

Kardiogent shock

Det primære behandlingsmål ved kardiogent shock er at øge det systemiske blodtryk og derved organperfusionen ved behandling med vasokontraherende inotropikum. Først skal patientens volumen status vurderes ud fra bl.a. CVP, rtg. af thorax, ekkokardiografi og evt. Swan-Ganz kateter målinger. Evt. suppleres med 250-500 ml isotonisk NaCl i.v. under monitorering af blodtryk og venøs ilt saturation. Væsketerapi er af speciel betydning ved højre ventrikel infarkt. Bortset fra dette specielle sygdomsbillede er patienterne imidlertid ofte samtidigt overhydrerede og væsketilskud derfor uhensigtsmæssig. Herefter påbegyndes kontinuerlig infusion af et inotropimiddel med vasokonstriktorisk effekt, f.eks. dopamin, i stigende doser op til 10 µg/kg/min, indtil BT målet nås. Behandlingen monitoreres med kontinuerlig blodtryk og venøse ilt saturationsmålinger. Der kan suppleres med adrenalin eller noradrenalin hvis blodtrykket stadig er utilstrækkeligt eller evt. inodilatator hvis blodtrykket er acceptabelt, men der fortsat er lav venøs ilt saturation som tegn på lavt cardiac output. Ved behov for store doser inotropi, eller behov for mere end 2 forskellige inotrope droger anbefales Swan-Ganz kateter til monitorering. Der er ingen dokumentation for øget overlevelse ved inotropibehandling af kardiogent shock. Denne behandling er derfor primært indiceret ved potentielt reversible tilstande samt hvis HeartMate eller hjertransplantation kan komme på tale senere i forløbet. Mekanisk cirkulationsstøtte og respiratorbehandling skal overvejes tidligt i forløbet. Behandling af kardiogent shock er en ekspertopgave, der bør foregå på et hjertecenter.

Dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens

Ved dekomenseret kronisk hjerteinsufficiens er det systoliske blodtryk oftest i niveauet 85-100 mmHg. Hvis den akutte forværring er refraktær over for traditionel behandling med diuretika og vasodilatation kan der være indikation for behandling med inotropikum med samtidig vasodilaterende effekt (inodilatator).

Behandlingsstrategien kan fremstilles skematisk som i figur 3¹⁷⁷.

Håndtering af nyreinsufficiens ved akut hjerteinsufficiens

Hjerteinsufficiens og nyreinsufficiens optræder hyppigt samtidigt. Renal hypoperfusion og behandling med diuretika, ACE-hæmmere, aldosteron receptor antagonist og non-steroid antiinflammatoriske farmaka kan være årsager til nyreinsufficiens. Brug af non-steroid antiinflammatoriske farmaka er relativt kontraindiceret ved moderat til svær hjerteinsufficiens. Påvirkningen af nyrefunktionen er selvstændigt associeret med en dårligere prognose ved hjerteinsufficiens. Ved forværring i nyrefunktionen bør patientens medicinering gennemgås og NSAID-præparater seponeres. Effekten af loop-diuretika reduceres med aftagende nyrefunktion, hvorfor dosis bør øges ved progredierende nyreinsufficiens og samtidig væskeretention. Det kan blive nødvendigt at kombinere med potent thiazid-præparat (metolazon). Modsat reduceres diuretika-dosis ved mistanke om dehydrering som årsag til nyreinsufficiens. Aldosteron receptor antagonist bør pauseres/seponeres i de fleste tilfælde. Tilsvarende overvejes pause eller dosisreduktion af ACE-hæmmer. Kombinationsbehandling med hydralazin og nitratpræparat kan være alternativ til ACE-hæmmerbehandling ved betydende nyreinsufficiens⁷³. Digoxin udskilles renalt og dosis bør reduceres ved aftagende nyrefunktion eventuelt vejledt af måling af se-digoxin. Ved refraktær væskeretention og progredierende nyreinsufficiens kan behandling med inotropi komme på tale. Alternativt kan kontinuerlig veno-venøs hæmofiltration anvendes eventuelt i kombination med inotropibehandling.

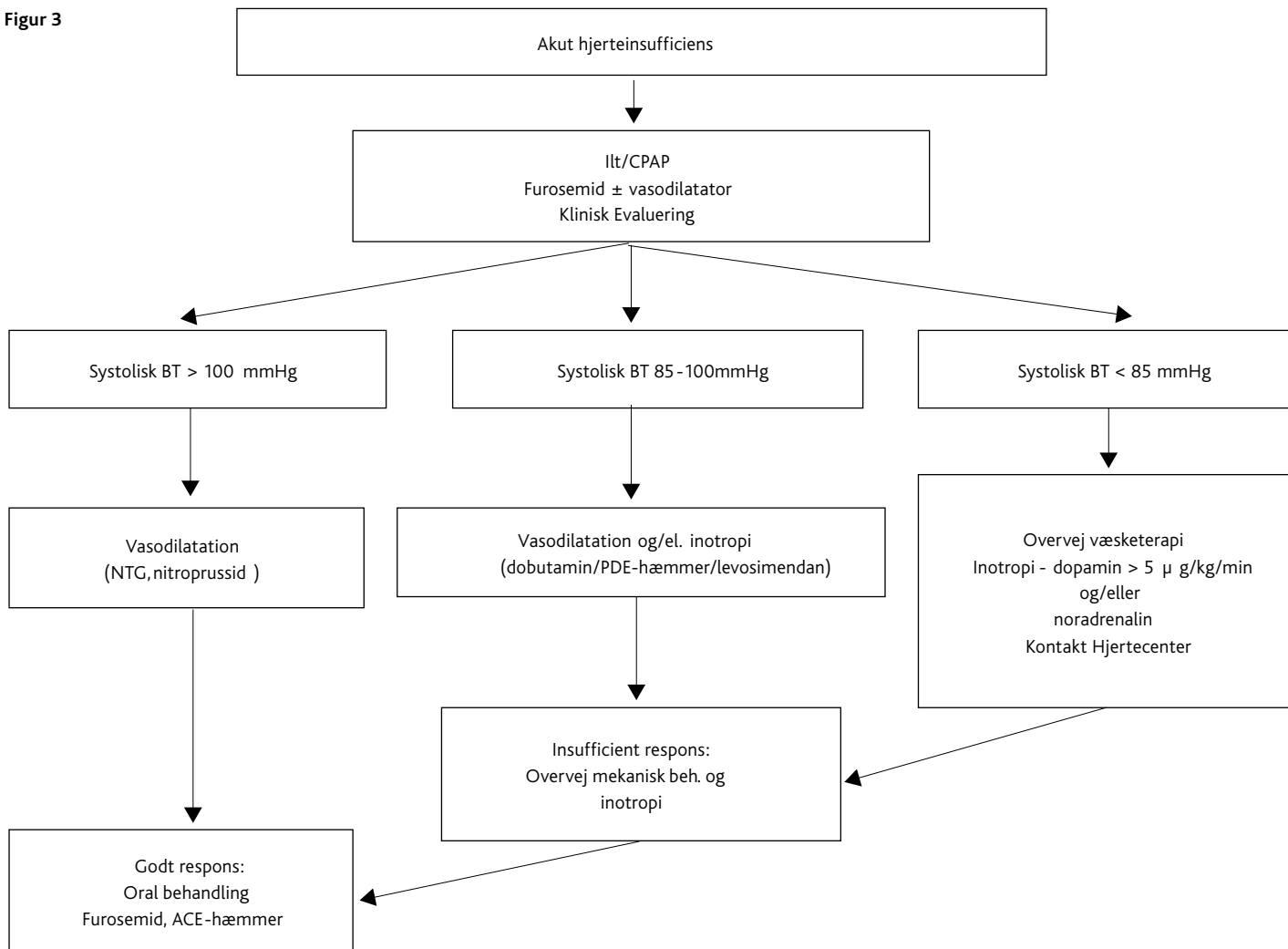
Håndtering af arytmier ved akut hjerteinsufficiens

Arytmier ved hjerteinsufficiens er hyppige og kan i forhold til hjerteinsufficiens være kausale, udløsende eller kronisk komplicerende faktorer. Det er vigtigt hos alle patienter med akut hjerteinsufficiens og arytmier at overveje, om der foreligger en korrigerbar tilgrundliggende årsag til arytmien, eksempelvis elektrolytforstyrrelse, uhensigtsmæssig medicinering eller iskæmi. Håndteringen af akutte arytmier ved akut hjerteinsufficiens adskiller sig i princippet ikke fra arytmibehandling iøvrigt, men det er vigtigt at erindre at patienter med nedsat ventrikelfunktion ofte tolererer arytmier langt dårligere end patienter med normal kardial kontraktilitet. Endvidere er der en række antiarytmika som ikke bør anvendes hos patienter akut hjerteinsufficiens på grund af risiko for forværring af den myokardiale kontraktilitet.

Bradyarytmi

Den hyppigste bradyarytmi med relation til akut hjerteinsufficiens er totalt AV blok med langsom erstatningsrytme i forbindelse med akut myokardieinfarkt. Initialt bør bradykardien forsøges behandlet med intravenøs injektion af atropin 0,5 mg. Ved manglende respons startes isoprenalininfusion indtil temporært pacekateter kan anlægges.

Figur 3



Midlertidig Zoll pacing kan være nødvendig. I forbindelse med akut koronar syndrom bør isoprenalin behandlingen være af kortest mulig varighed, da betastimulationen kan forværre iskæmien, og man bør hurtigt skride til anlæggelse af temporært pacekateter.

Supraventrikulær takykardi (SVT)

SVT kan udløse eller forværre hjerteinsufficiens. Det hyppiste billede er patienter med kronisk hjerteinsufficiens som udvikler SVT, i regelen atrieflimren, som fører til akut forværring af hjertepumpefunktionen og behov for hospitalsindlæggelse. Behandling af atrieflimren i forbindelse med akut hjerteinsufficiens afhænger af varigheden af atrieflimren og af patientens tilstand. Hvis patienten har hurtig atrieflimren og er hæmodynamisk instabil vil akut DC konvertering efter anæstesi være indiceret. Hos den inkomenserede patient med stabilt blodtryk og hurtig atrieflimren (eller anden hurtig SVT) koncentrerer behandlingen sig i første omgang om at reducere ventrikelfrekvensen. Konvertering til sinusrytme vil ofte ikke være et mål i sig selv, med mindre der med sikkerhed er tale om atrieflimren af kort varighed (< 48 timer) eller patienten har været effektivt antikoaguleret i mindst 4 uger. Ved akut lungeødem vil aflastning af venstre ventrikel med vanlig behandling (ilt, morfin, nitroglycerin og diuretika) ofte i sig selv reducere ventrikelfrekvensen gennem en reduktion i aktiveringen af det sympatiske nervesystem. Farmakologisk kan hurtig ventrikulærlaktion ved atrieflimren hos patienter med akut hjerteinsufficiens reduceres med digoxin eller amiodaron. Digoxin er førstevalgsbehandling og kan gives i mætningsdoser oralt eller intravenøst og

efterfølges af oral behandling. Amiodaron er effektivt til at kontrollere ventrikulærlaktionen hos patienter med atrieflimren og hjerteinsufficiens. Hos patienten med meget svær hjerteinsufficiens (eksempelvis respiratorbehandlede) og patienter i kardiogen shock som udvikler paroxysmal atrieflimren vil amiodaron oftest være førstevalgspræparat. Amiodaron har muligvis en akut negativ inotrop effekt og kan også forårsage hypotension gennem en vasodilaterende virkning, og man bør være opmærksom på at nogle patienter tolererer behandlingen dårligt hæmodynamisk trods en god antiarytmisk virkning. Calciumantagonister og klasse 1 antiarytmika er kontraindicerede ved akut hjerteinsufficiens, da de kan forværre pumpefunktionen. Beta-blokkere har en meget lille plads i forbindelse med behandling af SVT hos patienter med akut hjerteinsufficiens på grund af risiko for akut forværring af myokardiefunktionen. Patienter med hjerteinsufficiens og atrieflimren bør antikoaguleres.

Ventrikulær takyarytmi

Hurtig ventrikulær takykardi samt ventrikelflagren eller -flimren kræver akut DC konvertering. Oftest efterfølges i den akutte fase med intravenøs amiodaron behandling. På længere sigt har amiodaron dog ingen effekt på overlevelse hos patienter med hjerteinsufficiens⁶⁶. Elektrolytforstyrrelser korrigeres og eventuel underliggende iskæmi behandles (akut koronararteriografi). Hos patienter med akut hjerteinsufficiens og VT storm kan temporær pacing med eksempelvis frekvens 100-110 forsøges, selvom det i sig selv også kan forværre hjerteinsufficiensen. Hos udvalgte patienter kan akut ablation komme på tale.

Referencer

- Davies M, Hobbs F, Davis R et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001; 358(9280):439-444.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24(5):442-463.
- Videbæk J, Madsen M. Hjertestatistik 2004 & 2007. Hjerteforeningen og Statens Institut for Folkesundhed.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27(22):2725-2736.
- McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14(9): 1158-1162.
- Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1(3):229-241.
- Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005; 11(5 Suppl): S15-S20.
- Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK et al. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004; 148(3):518-523.
- Hartmann F, Packer M, Coats AJ et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004; 110(13):1780-1786.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347(3):161-167.
- Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95(8):948-954.
- Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309(6):331-336.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2(5):358-367.
- Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiographic determination of wall motion index in an unselected population with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65(9):567-576.
- Otterstedt JE, Froeland G, St John SM, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997; 18(3):507-513.
- Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with «isolated» diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105(10):1195-1201.
- Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(10):1031-1036.
- Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(1):8-18.
- Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Jr., Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7):1819-1826.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4):865-875.
- Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3):360-367.
- Rossi A, Ciccoira M, Zanolla L et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8):1425.
- Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS, Thomas JD, Marwick TH. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(1):132-139.
- Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000; 21(16):1387-1396.
- Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004; 147(2):218-223.
- Kim RJ, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343(20):1445-1453.
- Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993; 270(14):1702-1707.
- Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998; 80(5):437-441.
- Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998; 158(10):1067-1072.
- Rich MW, Vinson JM, Sperry JC et al. Prevention of readmission in elderly patients with congestive heart failure: results of a prospective, randomized pilot study. *J Gen Intern Med* 1993; 8(11):585-590.
- Thompson DR, Roebuck A, Stewart S. Effects of a nurse-led, clinic and home-based intervention on recurrent hospital use in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(3):377-384.
- McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(4):810-819.
- Holland R, Battersby J, Harvey I, Lenaghan E, Smith J, Hay L. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005; 91(7):899-906.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(11):1115-1140.
- Springer J, Filippatos G, Akashi YJ, Anker SD. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21(3):229-233.
- Antonios TF, MacGregor GA. Salt--more adverse effects. *Lancet* 1996; 348(9022):250-251.
- Gavazzi A, De MR, Parolini M, Porcu M. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000; 85(9):1114-1118.
- Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; 22(2):125-135.
- Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328(7433):189.
- www.cardio.dk. Vejledning for udstedelse og fornyelse af kørekort ved hjerte-kar-sygdom. 2001.
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429-1435.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293-302.
- Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(10):685-691.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342(8875):821-828.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(25):1670-1676.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327(10):669-677.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1667-1675.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349(20):1893-1906.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362(9386):759-766.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22):1651-1658.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169):2001-2007.

52. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146):9-13.
53. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9266):1385-1390.
54. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377):7-13.
55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10):709-717.
56. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351(6):543-551.
57. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1309-1321.
58. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336(8):525-533.
59. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8(9):651-745.
60. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91(6A):2D-8D.
61. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(23):2920-2925.
62. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):695-703.
63. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation* 2001; 104(3):292-296.
64. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112(12):e154-e235.
65. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333(2):77-82.
66. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(3):225-237.
67. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(12):857-865.
68. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25(15):1341-1362.
69. Massie BM, Fisher SG, Radford M et al. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1996; 93(12):2128-2134.
70. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321(6):406-412.
71. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol*. *Lancet* 1996; 348(9019):7-12.
72. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314(24):1547-1552.
73. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5):303-310.
74. Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, Stricker BH. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Saf* 1997; 17(3):166-180.
75. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):265-270.
76. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286(8):954-959.
77. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113(25):2906-2913.
78. Faris R, Purcell H, Henein MY, Coats AJ. Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4):541-551.
79. Jiang W, Alexander J, Christopher E et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161(15):1849-1856.
80. Jacob S, Sebastian JC, Abraham G. Depression and congestive heart failure: are antidepressants underutilized? *Eur J Heart Fail* 2003; 5(3):399-400.
81. Whooley MA. Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA* 2006; 295(24):2874-2881.
82. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352(15):1539-1549.
83. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2140-2150.
84. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346(24):1845-1853.
85. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(2):112-119.
86. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4):734-743.
87. Kerlan JE, Sawhney NS, Waggoner AD et al. Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2006; 3(2):148-154.
88. O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, Kertes P, Mohammed W. Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 Suppl 1:S24-S26.
89. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(26):1933-1940.
90. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346(12):877-883.
91. Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2151-2158.
92. www.cardio.dk. Profylaktisk ICD ved iskæmisk hjertesygdom.
93. www.cardio.dk. Retningslinier for profylaktisk ICD-behandling.
94. Grothues F, Smith GC, Moon JC et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90(1):29-34.
95. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64(6):1227-1234.
96. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337(22):1576-1583.
97. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351(23):2373-2383.
98. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7):1151-1158.
99. Desideri A, Cortigiani L, Christen AI et al. The extent of perfusion-F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography mismatch determines mortality in medically treated patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(7):1264-1269.

100. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, Gibbons RJ. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: the role of viability testing. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(4):567-574.
101. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, Bach DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(2):381-386.
102. Frances C, Romero A, Grady D. Left ventricular pseudoaneurysm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):557-561.
103. Dor V, Sabatier M, Montiglio F, Coste P, Di DM. Endoventricular patch reconstruction in large ischemic wall-motion abnormalities. *J Card Surg* 1999; 14(1):46-52.
104. Mickleborough LL, Merchant N, Provost Y, Carson S, Ivanov J. Ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(6 Suppl):S6-12.
105. Lundblad R, Abdelnoor M, Svennevig JL. Surgery for left ventricular aneurysm: early and late survival after simple linear repair and endoventricular patch plasty. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(3):449-456.
106. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(20):1435-1443.
107. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004; 55:373-394.
108. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289(2):194-202.
109. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1519-1522.
110. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002; 288(17):2144-2150.
111. Dodek A, Kassebaum DG, Bristow JD. Pulmonary edema in coronary-artery disease without cardiomegaly. Paradox of the stiff heart. *N Engl J Med* 1972; 286(25):1347-1350.
112. Kessler KM. Diastolic heart failure. Diagnosis and management. *Hosp Pract (Off Ed)* 1989; 24(7):137-8, 158.
113. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. »Diastolic heart failure« or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart* 2002; 87(1):29-31.
114. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002; 87(2):121-125.
115. Nikitin NP, Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Color tissue Doppler-derived long-axis left ventricular function in heart failure with preserved global systolic function. *Am J Cardiol* 2002; 90(10):1174-1177.
116. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(3):317-327.
117. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19(7):990-1003.
118. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001; 104(7):779-782.
119. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101(17):2118-2121.
120. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105(5):595-601.
121. Vinereanu D, Nicolaides E, Tweddell AC, Fraser AG. »Pure« diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5):820-828.
122. Garcia EH, Perna ER, Farias EF et al. Reduced systolic performance by tissue Doppler in patients with preserved and abnormal ejection fraction: new insights in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 108(2):181-188.
123. Gibson DG, Brown DJ. Relation between diastolic left ventricular wall stress and strain in man. *Br Heart J* 1974; 36(11):1066-1077.
124. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350(19):1953-1959.
125. Zile MR, Baicu CF, Bonnem DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47(5):307-313.
126. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111(21):2837-2849.
127. Wang M, Yip GW, Wang AY et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23(1):183-191.
128. Munagala VK, Hart CY, Burnett JC, Jr., Meyer DM, Redfield MM. Ventricular structure and function in aged dogs with renal hypertension: a model of experimental diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111(9):1128-1135.
129. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355(3):251-259.
130. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7):1565-1574.
131. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4):531-539.
132. Brogan WC, III, Hillis LD, Flores ED, Lange RA. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992; 92(6):627-630.
133. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137(8):631-639.
134. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362(9386):777-781.
135. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105(11):1387-1393.
136. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002; 105(12):1503-1508.
137. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98(21):2282-2289.
138. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000; 86(8):863-867.
139. Setaro JF, Soufer R, Remetz MS, Perlmutter RA, Zaret BL. Long-term outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1992; 69(14):1212-1216.
140. Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, Gersh BJ, Kennedy JW. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18(2):377-382.
141. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19):2338-2345.
142. Arnold JM, Yusuf S, Young J et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107(9):1284-1290.
143. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362(9386):782-788.
144. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RJ. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. *Am Heart J* 2000; 139(1 Pt 1):72-77.
145. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Kober L. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003; 24(9):863-870.
146. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293(5):572-580.
147. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(7):697-705.
148. Davie AP, Love MP, McMurray JJ. Value of ECGs in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 313(7052):300-301.
149. Pang D, Keenan SP, Cook DJ, Sibbald WJ. The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998; 114(4):1185-1192.
150. Masip J, Betbese AJ, Paez J et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356(9248):2126-2132.
151. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 348(18):1756-1763.
152. Lahav M, Regev A, Ra'anani P, Theodor E. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest* 1992; 102(3):725-731.
153. Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19(4):301-306.
154. Francis GS, Sharma B, Hodges M. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with acute cardiogenic circulatory collapse. *Am Heart J* 1982; 103(6):995-1000.
155. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8(1):105-110.

156. Coletta AP, Cleland JG, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(5):673-676.
157. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(4):515-529.
158. Metra M, Nodari S, D'Aloia A et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(7):1248-1258.
159. Gilbert EM, Hershberger RE, Wiechmann RJ, Movsesian MA, Bristow MR. Pharmacologic and hemodynamic effects of combined beta-agonist stimulation and phosphodiesterase inhibition in the failing human heart. *Chest* 1995; 108(6):1524-1532.
160. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325(21):1468-1475.
161. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr. et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287(12):1541-1547.
162. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(6):1903-1912.
163. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102(18):2222-2227.
164. Follath F, Cleland JG, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9328):196-202.
165. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23(18):1422-1432.
166. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(4):1536-1546.
167. Spargias KS, Hall AS, Ball SG. Safety concerns about digoxin after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354(9176):391-392.
168. Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327(10):678-684.
169. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 2(8251):823-827.
170. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986; 2(8498):57-66.
171. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318(7200):1730-1737.
172. Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9497):1622-1632.
173. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999; 341(9):625-634.
174. Harvey S, Harrison DA, Singer M et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9484):472-477.
175. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294(13):1625-1633.
176. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294(13):1664-1670.
177. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(4):384-416.
178. Left Ventricular Assist Device and Drug Therapy for the Reversal of Heart Failure. Birks EJ, Tansley BD, Hardy J et al *N Engl J Med* 2006;355:1873-84.

Afsender:
Dansk Cardiologisk Selskab
Hauser Plads 10
1127 K

Returneres ved varig adresseændring

