

Brátt kransæðaheilkenni hjá sjúklingum með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar

Sævar Pór Vignisson¹ læknanemi, Ingibjörg Jóna Guðmundsdóttir² læknir, Pórarinn Guðnason² læknir, Ragnar Danielsen^{1,2} læknir, Maríanna Garðarsdóttir³ læknir, Karl Andersen^{1,2} læknir

ÁGRIP

Inngangur: Hin hefðbundna meingerð í bráðu kransæðaheilkenni hefur lengst af vera talin rof á æðakölkunarskellu sem leiðir til blóðsegamyndunar í kransæð og hjartavöðvadrepis. Hjá hluta þessara sjúklinga er ekki um marktækt þrengdar kransæðar að ræða og aðrar orsakir en skellurof geta valdið þessum klínísku einkennum. Á undanföllum árum hefur verið vaxandi áhugi á að greina nánar undirliggjandi orsakir hjá þessum hópi sjúklinga. Nýverið var lýst sjúkdómsmyndinni MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*) sem nær yfir þessa sjúklinga. Markmið rannsóknarinnar var að finna nýgengi MINOCA á Íslandi og að leita að undirliggjandi orsökum í íslensku þýði.

Efni og aðferðir: Rannsóknin er afturskyggn gagnarannsókn úr gagnagrunni hjartaþræðingarstofu Landspítalans (SCAAR). Allir sjúklingar sem fengu vinnugreininguna STEMI / NSTEMI við komu á Landspítala á árunum 2012 til 2016 en reyndust hafa eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar (<50% þvermálsþrengsli) við kransæðamyndatöku voru rannsakaðir. Sjúkdómsgreiningar voru endurskoðaðar hjá öllum sjúklingum

og flokkaðir samkvæmt flæðiriti sem sérstaklega var útbúið fyrir þessa rannsókn.

Niðurstöður: Á rannsóknartímabilinu fóru 1708 sjúklingar í kransæðamyndatöku eftir að hafa fengið vinnugreininguna STEMI / NSTEMI. Af þeim reyndust 225 (13,2%) hafa eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar. Sjúkdómsgreiningar þessara sjúklinga skiptust þannig: fleiðurmyndun / rof á æðakölkunarskellu 72 (32%), hjartavöðvabólga 33 (14,7%), harmslegill 28 (12,4%), afleitt hjartavöðvadrep 30 (13,3%), kransæðakrampi 31 (13,8%) og 31 (13,8%) fengu greininguna annað og óútskýrt.

Ályktun: Algengt er að sjúklingar með brátt kransæðaheilkenni hafi eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar við kransæðaþræðingu. Nokkuð jöfn skipting reyndist á milli helstu mismunagreininga. Með markvissri segulóm skoðun á þessum sjúklingahópi mætti bæta mismunagreingu á undirliggjandi orsökum.

Inngangur

Birtingarmynd bráðs kransæðaheilkennis hefur verið að taka nokkrum breytingum síðustu misseri. Hlutfall NSTEMI (*Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) greininga af öllum sem greinast með brátt kransæðaheilkenni er að aukast á kostnað STEMI (*ST-Elevation Myocardial Infarction*).¹ Dánartíðni af völdum kransæðasjúkdóma hefur lækkað umtalsvert síðustu áratugi og það sem er sérstakt við það er að hlutfallslega hefur lækunin orðið minni hjá yngra fólki en því eldra, sérstaklega ungum konum.² Breytingar á áhættuþáttum, lífnaðarháttum og aukin notkun verndandi hjartalýfja á þessari öld eru talin hafa áhrif á þessar breytingar. Reykingar hafa minnkað umtalsvert og heildarkólesteról hefur lækkað en sykursýki og offita hafa hins vegar aukist.^{3,4}

Hin hefðbundna meingerð í bráðu kransæðaheilkenni hefur lengst af verið talin rof á æðakölkunarskellu sem leiðir til blóðsegamyndunar í kransæð og hjartavöðvadrepis. Þessi sjúklingahópur reynist oft vera með eðlilegar kransæðar eða vægar vegg-breytingar án marktækra þrengsli (<50% þvermálsþrengsli) við kransæðaþræðingu. Á undanföllum árum hefur komið í ljós að hjá hluta þessara sjúklinga er ekki um að ræða rof á æðakölkunarskellu heldur eru aðrar orsakir sem valda hjartadrepinu. Annars

vegar getur verið um að ræða fleiðurmyndun á æðakölkunarskellu án þess að bandvefshjúpur skellunnar rofni (*plaque erosion*)⁵ og hins vegar geta aðrir sjúkdómar, til dæmis hjartavöðvabólga, harmslegill eða kransæðakrampi lýst sér með svipuðum hætti og brátt hjartavöðvadrep. Nýverið hefur verið lýst sjúkdómsmyndinni MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*) sem nær yfir þessa sjúkdómsmynd.⁶ Lítið er vitað um horfur, undirliggjandi orsakir og meingerð þessarar sjúkdómsmyndar, sem hafa lítið verið rannsakaðar. Hlutfall þeirra sem hafa MINOCA, af öllum sem fá brátt kransæðaheilkenni, hefur verið að aukast síðastliðna áratugi.^{7,8} Megintilgangur þessarar rannsóknar var að kanna nýgengi MINOCA í íslensku þýði og hlutfall þeirra af öllum sem fá brátt kransæðaheilkenni, en einnig að greina undirliggjandi orsakir þessarar sjúkdómsmyndar og flokka sjúklinga í undirhópa eftir nánar tilgreindum skilmerkjum. Einnig voru bornar saman grunnmælingar og áhættuþættir þessara sjúklinga við þá sem reyndust vera með marktæk þrengsli í kransæðum. Um er að ræða fyrstu rannsókn sem gerð hefur verið á þessum sjúklingahópi á Íslandi.

doi.org/10.17992/ibl.2018.05.185

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²hjártadeild, ³röntgendeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Karl Andersen, andersen@landspitali.is

Barst til blaðsins 19. mars 2018, samþykkt til birtingar 20. apríl 2018.

Efniviður og aðferðir

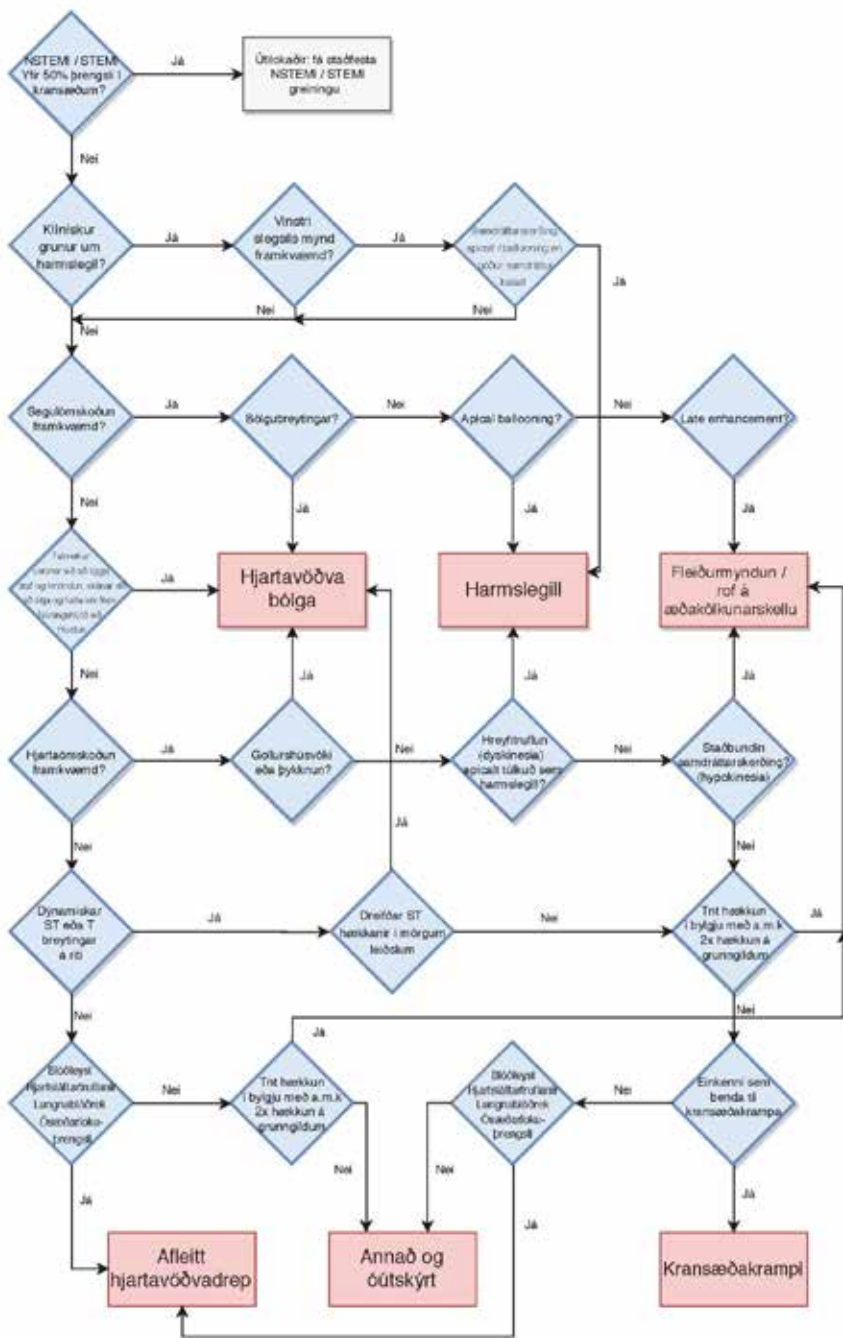
Rannsóknin er afturskyggn gagnarannsókn og náði til allra þeirra sjúklinga sem höfðu fengið vinnugreininguna NSTEMI eða STEMI við komu á Landspítala frá 1. janúar 2012 til 31. desember 2016 en reyndust vera með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar við kransæðapræðingu í sömu legu. Skilgreiningin á eðlilegum eða nær eðlilegum kransæðum í rannsókninni var að allar kransæðar væru eðlilegar eða með minna en 50% þvermálsþrengsli. Hver sjúklingur var einungis rannsakaður einu sinni. Notast var við gæðaskrá hjartaþræðingarstofu LSH, SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) til að finna þessa einstaklinga. Allra tilskilinna leyfa var aflað hjá siðanefnd Landspítala (12/2017, dags. 13. mars 2017) og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala (tilvísun 16, LSH 31-7 dags. 15. febrúar 2017).

Í hverju tilfelli fyrir sig voru sjúkdómsgreiningar endurskoðaðar og sjúklingar flokkaðir í 6 fyrirfram ákveðna sjúkdómsgreiningarflokka. Sjúkdómsgreiningarflokkarnir voru: 1) fleiðurmyndun (*plaque erosion*) / rof á æðakölkunarskellu (*plaque rupture*), 2) harmslegill (*takotsubo cardiomyopathy*), 3) hjartavöðvabólga (*myocarditis*), 4) kransæðakrampi (*coronary artery spasm*), 5) afleitt hjartavöðvadrep (*type II myocardial infarction*) og 6) annað og óútskýrt.

Upplýsingum var safnað rafrænt úr sjúkraskrá í sjúkraskrárkerfinu Sögu á Landspítala og úr SCAAR-gæðaskrá hjartaþræðingarstofu spítalans. Eftirfarandi breytur voru skoðaðar: kyn, aldur sjúklinga við sjúkdómsgreiningu, hæð, þyngd, líkamsþyngdarstuðull, áhættuþættir kransæðasjúkdóma (reykingar, háþrýstingur, kólesteról, sykursýki), niðurstöður hjartaþræðinga, niðurstöður hjartalínurita, niðurstöður hjartaómskoðunar, niðurstöður segulómskoðunar, trópónín T-gildi og nýju sjúkdómsflokkarnir 6.

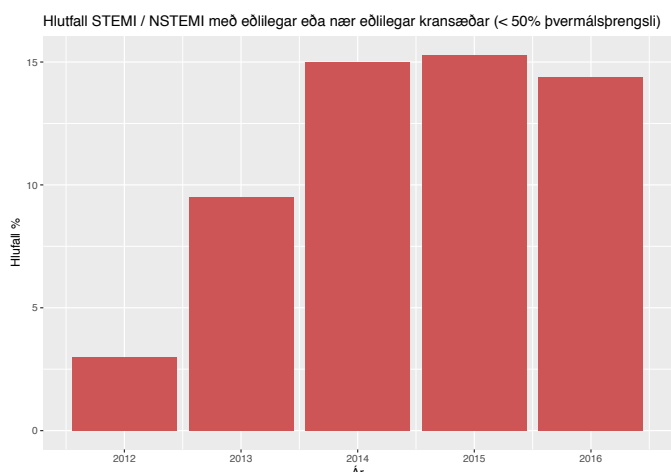
Upplýsingar um útskriftargreiningu sjúklinga voru sóttar úr Sögukerfinu og ef hún var ein af þessum 5 nýju greiningarflokkum rannsóknarinnar var sjúklingur settur í þann flokk. Það voru einungis um 15% sjúklinganna sem höfðu staðfesta greiningu við útskrift. Í hinum tilfellunum voru sjúkdómsgreiningar metnar af rannsakendum þessarar rannsóknar með tilliti til sögu sjúklings, áhættuþátta, klínískra einkenna og niðurstaðna rannsókna.

Til þess að staðfesta nýjar sjúkdómsgreiningar sjúklinganna var farið eftir fyrirfram ákveðnu flæðiriti sem rannsakendur bjuggu sérstaklega til fyrir þessa rannsókn (mynd 1). Stuðst var við flæðiritið svo greiningarvinnan yrði hlutlæg og svo að allir sjúklingarnir yrðu metnir á sambærilegan hátt með stöðluðu



Mynd 1. Flæðirit sem notað var til greiningar á undirliggjandi orsök einkenna.

verklagi. Flæðiritið byrjaði á að skoða þá rannsókn sem er sér-tækust og nákvæmest á sjúkdómsgreiningar rannsóknarinnar sem var vinstri slegils æðamyndataka (*left ventricular angiogram*) ef klínískur grunur var um harmslegil, en annars var notuð segulómun. Flæðiritið fer síðan niður eftir sértækni rannsókna og einkenna. Í mörgum tilvikum fékkst skýr og ótvíræð greining til dæmis með vinstri slegils myndatöku í harmslegli eða segulóm-sköðun í hjartavöðvabólgu eða hjartavöðvadrepi. Hins vegar var greining á kransæðakrampa oftast byggð á klínískum einkennum þegar aðrar skýringar höfðu verið útilokaðar og var því ekki eins ótvíræð. Ekki er mögulegt að skera úr um hvort hjartavöðvadrep



Mynd 2. Stöplarit sem sýnir hlutfall sjúklinga með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar af öllum sem fengu vinnugreininguna STEMI / NSTEMI á árunum 2012-2016.

orsakist af fleiðurmyndun eða skellurofi með núverandi tækni á Landspítala. Gagnasöfnun fór fram í Microsoft Excel.

Unnið var úr niðurstöðum í tölfraeðiforritinu RStudio 1.0.136. Töflur og flæðirit voru búin til í Microsoft Word og gröf voru búin til í RStudio.

Samfelldar breytur eru birtar sem fjöldi og samanburður milli hópa gerður með Students t-prófi og Mann Whitney U-prófi. Flokkabreytur eru birtar sem hlutföll og samanburður með kí-kvaðrat prófi. Tölfraeðileg marktækni var ákveðin ef $p < 0,05$.

Niðurstöður

Á árunum 2012 til 2016 voru framkvæmdar 8385 hjartaþræðingar á Landspítala en af þeim voru 1708 hjá sjúklingum sem fengu vinnugreininguna NSTEMI eða STEMI. Af þessum 1708 voru 225 sjúklingar (13,2%) með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar í hjartaþræðingu og voru því skilgreindir sem MINOCA. Alls voru 36 (16%) af þessum MINOCA-sjúklingum sem höfðu fengið vinnugreininguna STEMI og 189 (84%) vinnugreininguna NSTEMI fyrir hjartaþræðingu.

Nýgengi MINOCA-sjúklinga yfir rannsóknartímabilið var 13,7 á hverja 100.000 íbúa en jókst þegar leið á tímabilið og var í kring-

Tafla II. Niðurstöður nýrra sjúkdómsgreininga hjá MINOCA-sjúklingum á árunum 2012-2016 og innbyrðis hlutfall milli kynja, n (%).

| Greining | Allir | Konur | Karlar | P-gildi |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Fleiðurmyndun / skellurof | 72 (32,0) | 39 (33,1) | 33 (30,8) | 0,55 |
| Hjartavöðvabólga | 33 (14,7) | 11 (9,3) | 22 (20,6) | 0,082 |
| Harmslegill | 28 (12,4) | 26 (22,0) | 2 (1,9) | <0,01 |
| Afleitt hjartavöðvadrep | 30 (13,3) | 15 (12,7) | 15 (14,0) | 1 |
| Kransæðakrampi | 31 (13,8) | 15 (12,7) | 16 (14,9) | 1 |
| Annað og óútskýrt | 31 (13,8) | 12 (10,2) | 19 (17,8) | 0,28 |
| Samtals | 225 (100) | 118 (100) | 107 (100) | |

um 20 á hverja 100.000 íbúa á árunum 2014 til 2016. Á því 5 ára tímabili sem rannsóknin nær til fjölgaði MINOCA-sjúklingum töluvert milli áruna 2012 til 2014 en stóð nokkurn veginn í stað á árunum 2014 til 2016 eins og sjá má á mynd 2.

Grunngildi og áhættuþættir þeirra 225 sjúklinga sem reyndust vera með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar voru borin saman við gildi þeirra 1483 sjúklinga sem voru með marktækar þrengingar í kransæðum á rannsóknartímabilinu og höfðu staðfesta greiningu STEMI eða NSTEMI. Samanburður var gerður á kynjahlutfalli, aldri, líkamsþyngdarstuðli og fjórum helstu áhættuþáttum kransæðasjúkdóma. Við þann samanburð kom í ljós að hlutfall kvenna var töluvert hærra á meðal MINOCA-sjúklinga en hjá þeim sem höfðu marktæk kransæðaprengsli. Konur voru 52,4% af þeim sem reyndust vera með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar miðað við 24,3% þeirra sem voru með marktækar þrengingar í kransæðunum. MINOCA-sjúklingar reyndust vera marktækt yngri samanborið við sjúklinga með marktæk kransæðaprengsli. Einnig kom í ljós að reykingar voru fátíðari meðal MINOCA-sjúklinga en þeirra sem höfðu marktæk þrengsli í kransæðum en aðrir áhættuþættir voru sambærilegir milli hópa. Niðurstöðurnar eru settar fram í töflu I.

Við skoðun á nýjum sjúkdómsgreiningum sjúklinganna reyndust flestir falla undir greiningarskilmerki fleiðurmyndunar / skellurofs, eða 72 (32%). Skiptingin var síðan nokkuð jöfn á milli annarra sjúkdómsgreiningaflokka. Niðurstöður nýju sjúkdómsgreininganna ásamt innbyrðis skiptingu greininganna milli kynja sjást í töflu II.

Tafla I. Samanburður á kynjahlutfalli, aldri, líkamsþyngdarstuðli og áhættuþáttum kransæðasjúkdóma hjá sjúklingum með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar samanborið við sjúklinga með marktækar þrengingar, n (%).

| STEMI / NSTEMI greiningar á árunum 2012 – 2016 | Allir | Eðlilegar kransæðar | Þrengingar í kransæðum | P-gildi | |
|--|---------------------|---------------------|------------------------|---------|------|
| Fjöldi | 1708 (100) | 225 (13,2) | 1483 (86,8) | | |
| Konur | 479 (28,0) | 118 (52,4) | 361 (24,3) | <0,01 | |
| Karlar | 1229 (72,0) | 107 (47,6) | 1122 (75,7) | <0,01 | |
| Meðalaldur | ár | 65,0 | 62,9 | 65,4 | 0,01 |
| Líkamsþyngdarstuðull - meðaltal | kg / m ² | 28,4 | 28,0 | 28,5 | 0,20 |
| Áhættuþættir kransæðasjúkdóma | | | | | |
| Háþrýstingur | 963 (56,4) | 124 (55,1) | 839 (56,6) | 0,69 | |
| Hátt kólesteról | 734 (43,0) | 90 (40,0) | 644 (43,4) | 0,31 | |
| Sykursýki | 288 (16,9) | 29 (12,9) | 259 (17,5) | 0,11 | |
| Reykingar | 500 (29,3) | 45 (20,0) | 455 (30,7) | <0,01 | |
| Hættir að reykja fyrir meira en mánuði síðan | 724 (42,4) | 102 (45,3) | 622 (41,9) | 0,22 | |

Af þeim 30 sjúklingum sem fengu greininguna afleitt hjarta-vöðvadrep komu flestir inn með hjartsláttartruflanir eða 14 (46,7%) og þar af var algengast að sjúklingur væri í gáttatífi (*atrial fibrillation*), eða alls 11 (36,7%) sjúklingar. Næstalgengasta orsök-in fyrir afleiddu hjartavöðvadrepi var lungnablóðrek (*pulmonary embolism*), eða 4 sjúklingar. Aðrar orsakir fyrir afleiddu hjarta-vöðvadrepi voru meðal annars blóðleysi, háþrýstingur, þrænging á ósæðarlotu (*aortic stenosis*), sýklasótt (*sepsis*) og blóðsegi frá gerviloku.

Sjúklingarnir sem fengu greininguna annað og óútskýrt fengu annaðhvort staðfesta greiningu á öðrum orsökum eða það var ómögulegt setja viðkomandi sjúkling í einhvern af hinum fimm greiningaflokkunum. Skýringar á einkennum þessara sjúklinga voru meðal annars áverkar eftir slys, ofþensluhjartavöðvakvilli (*dilated cardiomyopathy*), fráhröf vegna alkóhóls eða fíkniefna, fleiðrubólga (*pleuritis*), gallsteinar, stoðkerfisverkir, bakflæði, magabólga eða orsakir af óþekktum uppruna þar sem sjúklingar fengu greininguna ótilgreindur brjóstverkur við útskrift.

Einungis 23 sjúklingar (10,2%) í rannsókninni voru rannsakaðir með segulómum og í öllum þeim tilfellum fannst líkleg orsök fyrir einkennum þeirra. Alls 164 sjúklingar (72,9%) voru hjartaómaðir og hjá 105 sjúklingum (64,0%) benti hjartaómunin til afbrigðileika sem líklega orsakaði einkenni viðkomandi sjúklings. Alls var 61 sjúklingur (27,1%) sem hvorki gekkst undir seglómum né hjarta-ómum og því reyndist erfitt að fá staðfesta skýringu á einkennum þeirra. Hlutfall sjúklinga sem fóru í hjarta- og segulómum og niðurstöður hjartalínurita, hjartaþræðinga og trópónín T-gilda eru settar saman í töflu III.

Umræður

Niðurstaða okkar er að hlutfall MINOCA-sjúklinga á Íslandi sé 13,2% meðal þeirra sem leggjast inn vegna bráðra kransæða-heilkenna og er það í samræmi við erlendar rannsóknir á sama sjúklingahópi. Árið 2017 kom út stór safnrannsókn sem spannar 54 rannsóknir á tæplega 180.000 sjúklingum á árunum 1990-2015 sem greindust með NSTEMI. Hún sýndi að 13% allra þessara sjúklinga reyndust vera með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar (<50% þvermálsþrengsli).⁹ Þetta eru svipaðar niðurstöður og fengust í rannsókn okkar. Það sem greinir rannsókn okkar frá safnrannsókninni er að við tókum einnig með STEMI-greiningar en safnrannsóknin náði einungis til NSTEMI-greiningar. Önnur stór rannsókn sem kom út árið 2018 skoðaði hlutfall MINOCA hjá tæplega 4800 STEMI-sjúklingum. Þar kom í ljós að 11,6% greindra STEMI-sjúklinga reyndust vera með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar.¹⁰

Í rannsókn okkar voru konur í meirihluta í hópi MINOCA-sjúklinga miðað við tæplega fjórðung í hópi sjúklinga með marktækar þrængingar í kransæðum. Þetta er í samræmi við safnrannsóknina frá 2017 sem og aðrar rannsóknir á MINOCA-sjúklingum þar sem konur eru í meirihluta. Samkvæmt rannsóknnum eru MINOCA-sjúklingar einnig líklegri til að vera yngri samanborið við sjúklinga með marktækar þrængingar þótt munurinn sé ekki alltaf tölfraðilega marktækur. Í þessari rannsókn voru MINOCA-sjúklingar marktækt yngri og munaði tveimur og hálfu ári að meðaltali.^{8,11,12}

Tafla III. Niðurstöður hjartalínurits, kransæðamyndatöku og trópónín T-mælinga og hlutfall þeirra sem rannsakaðir voru með hjartaómum og segulómum, n (%).

| MINOCA | 225 sjúklingar | | |
|--|----------------|------------|--------------|
| | Já | Nei | |
| Hjartalínurit | | | |
| Bráðar breytingar á hjartalínuriti | 147 (65,3) | 78 (34,7) | |
| ST-hækkanir | 65 (28,9) | 160 (71,1) | |
| ST-lækkanir | 46 (20,4) | 179 (79,6) | |
| T-breytingar | 77 (34,2) | 148 (65,8) | |
| Hjartaþræðing | | | |
| Eðlilegar kransæðar | 97 (43,1) | 128 (56,9) | |
| Ekki marktæk þrænging (<50%) í kransæðum | 128 (56,9) | 97 (43,1) | |
| Hjarta og segulómum | | | |
| Hjartaómaðir | 164 (72,9) | 61 (27,1) | |
| Segulómaðir | 23 (10,2) | 202 (89,8) | |
| Hvorki segulómaðir né hjartaómaðir | 61 (27,1) | 164 (72,9) | |
| Mælingar trópónín-gilda | | | |
| | Miðgildi | Meðaltal | Staðalfrávik |
| Fyrsta trópónín T-gildi | 45 | 251,5 | 1143 |
| Hæsta trópónín T-gildi | 135 | 494,3 | 1430 |

Hin mikla aukning á NSTEMI- og STEMI-sjúklingum með eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar milli árunna 2012 og 2014 má sennilega að einhverju leyti rekja til hánæms trópónín T (hsTnT) prófs sem tekið var í notkun á Landspítala árið 2012. Það hefur einnig verið reynslan á sjúkrahúsum erlendis að fjöldi þeirra sem greinast með hækun á hsTnT yfir viðmiðunarmörkum jókst verulega eftir að hsTnT-prófið var tekið í notkun. Sjúklingar sem áður fengu greininguna hvikul hjartaöng eða jafnvel greiningu ótengda hjartanu og voru með breytingar á hjartalínuriti fá nú greininguna NSTEMI eða STEMI ef hsTnT reynist hækkað. Þó geta aðrar ástæður en hjartavöðvadrep valdið hækun á hsTnT yfir viðmiðunarmörkum vegna mikils næmis prófsins sem um leið kemur niður á sértækni. Vandinn er að greina á hvaða grunni hsTnT-hækkunin er, einkum ef gildin eru rétt yfir viðmiðunarmörkum.¹³

Uppvinnsla sjúklinga

Við uppvinnslu MINOCA-sjúklinga er mikilvægt að huga að þeim mismunagreiningum sem geta legið til grundvallar einkennunum. Við mat okkar á undirliggjandi orsökum rannsóknarþýðisins kom í ljós að verulega skorti á að framkvæmdar væru þær rannsóknir sem komið gætu að gagni við frekari greiningu. Einungis 23 sjúklingar (10,2%) í rannsókninni voru rannsakaðir með segulómum af hjarta en hjá þeim fékkst greining í öllum tilvikum. Rúmlega fjórðungur sjúklinga (27,1%) var hvorki hjartaómaður né segulómaður. Þess vegna var í nokkrum tilfellum erfitt að fá staðfesta skýringu á einkennum sjúklinga. Nokkrir sjúklingar voru ekki hjartaómaðir fyrr en nokkrum dögum eða viku eftir að þeir lögðust inn. Þá geta breytingar eins og sjást við harmslegil eða lítil hjartavöðvadrep vegna fleiðurmyndunar / skellurofs verið gengnar til baka. Því er þörf á flæðiriti eða skýrum verklagsregl-

um til þess að staðla uppvinnslu og meðferð þessara sjúklinga. Núverandi verklagsreglur um uppvinnslu og meðferð miðast við sjúklinga með marktækar þrengingar í kransæðum.

Til þess að komast að undirliggjandi orsökum hjá sem flestum af þessum sjúklingum væri ef til vill æskilegt að hjartaóma alla innan sólarhrings frá innlögn. Einnig mætti hafa það sem viðmið að sjúklingar sem fá greininguna NSTEMI fari ekki í kransæðamyndatöku nema búíð sé að hjartaóma þá fyrst. Ef ekki liggur fyrir skýr orsök MINOCA eftir kransæðamyndatöku og hjartaómun ætti að framkvæma segulómskoðun af hjarta þar sem sú rannsókn gefur ákveðna greiningu í meirihluta tilvika. Með því yrði hægt að komast að undirliggjandi orsökum hjá flestum og þá hægt að meðhöndla þá í samræmi við greiningu. Þannig yrði meðferðin strax markvissari. Nákvæmari greining er ekki síður mikilvæg fyrir sjúklinginn svo hann sé upplýstari um orsök einkenna sinna.

Nýlegar rannsóknir sýna að hægt er að komast að undirliggjandi orsök hjá um 90% MINOCA-sjúklinga með því að senda alla í segulómskoðun af hjarta innan fárra daga frá kransæðamyndatöku.^{14,15} Í nýlegum klínískum leiðbeiningum Samtaka evrópskra hjartalækna (ESC) um meðferð á bráðu kransæðaheilkenni er mælt með segulómskoðun á öllum MINOCA-sjúklingum innan tveggja vikna frá því að einkenni hefjast.^{16,17}

Vinstri slegils myndataka í kransæðaþræðingu er sjaldan gerð nema klínískur grunur sé um harmslegil. Við teljum að gagnlegt væri að taka vinstri slegilsmynd af öllum sem hafa STEMI / NSTEMI sem vinnugreiningu og reynast vera með eðlilegar kransæðar við kransæðamyndatöku ef engin skýring á einkennum þeirra liggur fyrir.¹⁶

Langtíma lyfjameðferð MINOCA-sjúklinga hefur lítið verið rannsökuð hingað til. Samkvæmt rannsóknum eru MINOCA-sjúklingar ólíklegri en sjúklingar með marktækar þrengingar til þess að vera meðhöndlaðir með viðeigandi lyfjameðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum um meðferð á sjúklingum með kransæðasjúkdóma.^{18,19} Nýlega kom út rannsókn frá Svíþjóð sem veitti í fyrsta skipti innsýn inn í árangur af langtíma lyfjameðferð MINOCA-sjúklinga. Þetta var áhorfsrannsókn (*observational study*) þar sem 9466 sjúklingum var fylgt eftir og var markmiðið að kanna tengsl meðferðar með einstökum lyfjaflokkum við alvarlega hjartatengda atburði (*major cardiac adverse event*) við eftirfylgni. Eftirfylgnitíminn var að meðaltali 4,1 ár og 23,9% sjúklinga fengu alvarlega hjartatengda atburði á rannsóknartímabilinu. Áhættuhlutfallið (*hazard ratio*) var lægst fyrir meðferð með statínlyfi 0,77 (0,68-0,87) og ACE/ARB 0,82 (0,73-0,93). Betablokkarar tengdust einnig jákvæðri útkomu þó það reyndist tæplega tölfræðilega marktækt en áhættuhlutfallið var 0,86 (0,74-1,01). Blóðflöguhemjandi lyf reyndust ekki tengjast bættri útkomu með áhættuhlutfallið 0,90 (0,74-1,08). Frekari rannsóknir í nánustu framtíð eru nauðsynlegar til að renna stoðum undir þessar niðurstöður.²⁰

Sýnt hefur verið fram á að hlutfall alvarlegra hjartatengdra atburða á fyrstu 12 mánuðum eftir þræðingu hjá MINOCA-sjúklingum er svipað og hjá sjúklingum með marktækar þrengingar í einni eða tveimur kransæðum.^{21,22} Fjórðungur sjúklinganna finnur aftur fyrir brjóstverkjum á fyrstu 12 mánuðunum sem er einnig svipað hlutfall og hjá sjúklingum með marktækar þrengingar.²³

Styrkleikar og takmarkanir

Þetta er í fyrsta sinn sem nýgengi, hlutfall og orsakir MINOCA eru rannsakaðar hér á landi. Rannsóknin nær til allra innlagna vegna bráðs kransæðaheilkennis á Landspítala á 5 ára tímabili, sem dregur úr valbjögun. Þá er styrkleiki að hafa aðgang að nákvæmum upplýsingum um áhættuþætti og meðferð þessara sjúklinga í gæðaskránni SCAAR.

Takmarkanir rannsóknarinnar eru nokkrar. Rannsóknin er afturskyggn og rannsóknarhópurinn lítill. Stór hluti sjúklinganna fór ekki í allar þær rannsóknir sem nauðsynlegar voru til að fá staðfesta greiningu á einkennum þeirra. Skilgreining MINOCA hafði ekki verið sett fram á því tímabili sem rannsóknin náði til og má búast við því að það hafi haft áhrif á klíníska uppvinnslu sjúklinganna. Fleiðurmyndun á yfirborði kransæðaskellu hafði mjög nýlega verið lýst sem orsök bráðra kransæðaheilkenna á rannsóknartímanum en á Landspítala er ekki til greiningaraðferð sem skilur á milli fleiðurmyndunar og skellurofs (*Optical Coherence Tomography*). Á hinn bóginn er þýði þessarar rannsóknar nokkuð vel skilgreint þar sem hún nær til allra þeirra sjúklinga sem teknir voru til bráðrar eða hálfbráðrar kransæðamyndatöku vegna gruns um brátt kransæðaheilkenni en reyndust við þá rannsókn hafa eðlilegar eða nær eðlilegar kransæðar sem ekki var talið að gæti skýrt sjúkdómseinkennin. Í þeirri viðleitni að meta hlutfægt undirliggjandi sjúkdóm hvers sjúklings var útbúið flæðirit sérstaklega fyrir þessa rannsókn. Þó verður ekki fullyrt að allir sjúklingar hafi fengið rétta greiningu með þessari aðferðafræði. Fyrirhugað er að nýta reynsluna sem fékkst af því að beita flæðiritinu í þessari rannsókn til þess að setja fram verklagsreglur um uppvinnslu MINOCA-sjúklinga á Landspítala í framtíðinni.

Lokaorð

Niðurstöður rannsóknarinnar benda til þess að MINOCA sé nokkuð algeng ástæða bráðra kransæðaheilkenna á Íslandi. Þetta er því hópur sjúklinga sem lækna mega búast við að sjá á komandi árum. Mismunagreiningar fyrir einkennum MINOCA-sjúklinga eru margar og því mikilvægt að komast að undirliggjandi orsökum hvers og eins sjúklings svo að meðferðin verði markvissari. Þörf er á frekari framskyggnum rannsóknum á þessu sviði til þess skilja betur orsakir og birtingamynd MINOCA og til að staðla uppvinnslu og gera greiningu á þessum sjúklingum skilvirkari. Einnig er þörf á frekari framskyggnum slembirannsóknunum um meðferð MINOCA-sjúklinga til þess að hún verði markvissari og skilvirkari og horfur sjúklinga til lengri tíma batni.

Þakkir

Höfundar þakka starfsfólki hjartaþræðingarstofu og hjúkrunarfræðingum hjartadeildar fyrir gagnaskráningu í gæðaskrá SCAAR. Elíasi Sæbirni Eypórssyni lækni er þakkað fyrir tölfræðiaðstoð. Sömuleiðis er þakkað fyrir aðstoðu við rannsóknina á rannsóknarstofnun í hjarta- og æðasjúkdómum við Landspítala og Háskóla Íslands. Rannsóknin var unnin sem BSc-verkefni við læknaeild HÍ.

Heimildir

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-65.
2. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 718-30.
3. Þorgeirsson G, Guðbjartsson T. *Kransæðabókin. Ísafoldarprentsmiðja, Reykjavík* 2016.
4. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the 'vulnerable plaque'. *Eur Heart J* 2015; 36: 2984-7.
5. Saia F, Komukai K, Capodanno D, Sirbu V, Musumeci G, Boccuzzi G, et al. Eroded Versus Ruptured Plaques at the Culprit Site of STEMI: In Vivo Pathophysiological Features and Response to Primary PCI. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 566-75.
6. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation* 2017; 135: 1490-3.
7. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38: 143-53.
8. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017; 135: 1075-92.
9. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariah S, Han HY, Zhou YJ. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 329-46.
10. Andersson HB, Pedersen F, Engstrom T, Helqvist S, Jensen MK, Jorgensen E, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018; 39: 102-10.
11. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015; 131: 861-70.
12. De Ferrari GM, Fox KA, White JA, Giugliano RP, Troceni P, Reynolds HR, et al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observation from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3: 37-45.
13. Arnar DO. Hanaemt tróponín T– viðbót eða vandræði? *Læknablaðið* 2012; 98: 9.
14. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, Mahadavan D, Rajendran S, McGavigan AD, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1146-52.
15. Emrich T, Emrich K, Abegunewardene N, Oberholzer K, Dueber C, Muenzel T, et al. Cardiac MR enables diagnosis in 90% of patients with acute chest pain, elevated biomarkers and unobstructed coronary arteries. *Br J Radiol* 2015; 88: 20150025.
16. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119-77.
17. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38: 143-53.
18. Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, Faustino M, Flacco ME, Gualano MR, et al. Nonobstructive Versus Obstructive Coronary Artery Disease in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
19. Huang FY, Huang BT, Lv WY, Liu W, Peng Y, Xia TL, et al. The Prognosis of Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease Versus Normal Arteries Determined by Invasive Coronary Angiography or Computed Tomography Coronary Angiography: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3117.
20. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjold A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017; 135: 1481-9.
21. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2011; 146: 207-12.
22. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015; 36: 475-81.
23. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, et al. Angina Frequency After Acute Myocardial Infarction In Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2015; 1: 92-9.

ENGLISH SUMMARY

MINOCA in Iceland. Acute coronary syndrome in patients with normal or nonobstructive coronary arteries

Sævar Þór Vignisson¹, Ingibjörg Jóna Guðmundsdóttir², Þórarinn Guðnason², Ragnar Danielsen^{1,2}, Marianna Garðarsdóttir³, Karl Andersen^{1,2}

Introduction: The classical pathophysiological process underlying acute coronary syndromes has been considered to be plaque rupture followed by platelet activation and aggregation and subsequent thrombus formation leading to myocardial ischemia and infarction. A substantial number of patients with acute coronary syndromes appear to have normal or near normal (<50% stenosis) coronary arteries on angiography. Recently, this clinical entity has been coined MINOCA (Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries). The purpose of this paper is to describe the proportion of MINOCA among ACS patients in Iceland.

Material and methods: We performed a retrospective analysis of all admissions for acute coronary syndromes at Landspítali University Hospital, the single coronary catheterization facility in Iceland, during a five year period between 2012 and 2016. All patients admitted for STEMI or NSTEMI that turned out to have normal or near normal coronary arteries were consecutively included in the study. For each patient the diagnosis was re-evaluated according to further assessments using a diagnostic algorithm specially constructed for this study.

Results: During the five year study period 1708 patients were studied with coronary angiography during first hospitalization for STEMI or NSTEMI. Among these, 225 (13.2%) had normal or non-obstructive coronary arteries with less than 50% luminal narrowing. The final diagnosis of these patients were plaque erosion / rupture in 72 individuals (32%), myocarditis in 33 (14.7%), takotsubo cardiomyopathy in 28 (12.4%), type II myocardial infarction in 30 (13.3%), vasospastic angina in 31 (13.8%) and other or undetermined cause in 31 (13.8%) patients.

Conclusion: The proportion of MINOCA in Iceland is 13.2% of patients admitted for acute coronary syndromes. Plaque erosion / rupture was considered a likely cause in one third of patients with other causes being evenly distributed with approximately half that frequency. Identification of the underlying cause of MINOCA would become more accurate with a consistent use of cardiac magnetic resonance imaging in these patients as it provided a definitive diagnosis in all of those studied.

¹School of Health Sciences, Department of Medicine, University of Iceland, ²Department of Medicine, Division of Cardiology, Landspítali The National University Hospital of Iceland,

³Department of Diagnostic medicine services, Division of Radiology, Landspítali The National University Hospital of Iceland, Reykjavík.

Key words: MINOCA, myocardial infarction, acute coronary syndrome, plaque erosion, myocarditis, takotsubo cardiomyopathy.

Correspondence: Karl Andersen, andersen@landspitali.is