

Postural ortostatisk takykardi-syndrom

Louise Schouborg Brinth^{1,2}, Kirsten Pors² & Jesper Mehlsen^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Kardiologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

2) Koordinerende Forskningsenhed/ Synkopecenter, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V12170958

Stillingsændring fra liggende til stående er en basal fysiologisk udfordring, som kræver et effektivt kardiovaskulært kontrolsystem. Ved dysfunktion af dette kontrolsystem ses ortostatisk intolerans – typisk i form af utilstrækkelig vasokonstriktion og dermed ortostatisk hypotension eller i form af excessiv stigning i hjerterefrekvens.

Ortostatisk intolerans betegner en tilstand, hvor man får symptomer i stående stilling, og hvor symptomerne bedres i liggende stilling. Tilstanden kan være i form af akut ortostatisk intolerans karakteriseret ved pludselige bevidsthedstab i oprejst stilling (synkope) eller mere kroniske former for ortostatisk intolerans, hvor symptomerne omfatter svimmelhed, palpitationer, træthed, kvalme og åndenød.

Postural ortostatisk takykardi-syndrom (POTS) er en af de hyppigste årsager til kronisk ortostatisk intolerans hos unge [1]. POTS forekommer hyppigst hos kvinder i den fødedygtige alder og er en heterogen form for autonom dysfunktion, som er karakteriseret ved uhensigtsmæssig stigning i hjerterefrekvens i forbindelse med ortostatisk stress kombineret med ortostatisk intolerans. Ofte er der en række andre symptomer, som er forenelige med cerebral hypoperfusion og dysfunktion af det autonome nervesystem præget af overvægt af aktivitet i det sympatiske nervesystem.

Stigning i hjerterefrekvens på mindst 30 slag pr. minut eller til mindst 120 slag pr. minut er diagnostisk, hvis der samtidigt er betydelig ortostatisk intolerans og ikke andre åbenlyse årsager til takykardien. Hos unge (12-19 år) ses et kraftigere fysiologisk hjerterefrekvensrespons på ortostatisk stress end hos voksne, hvorfor en stigning på 40 slag pr. minut er diagnostisk i denne aldersgruppe [2]. Ud over den ortostatiske intolerans beskriver patienter med POTS ofte symptomer, der ikke er relateret til ortostatisk stress – kvalme, mavesmerter, træthed, søvnforstyrrelser og hovedpine [1].

POTS er ikke en »ny« sygdom. En klinisk tilstand, der minder om POTS, blev beskrevet allerede i 1871 af *da Costa* hos soldater i den amerikanske borgerkrig og kaldt *irritable heart syndrome* [3]. Siden er kombinationen af uhensigtsmæssig ortostatisk takykardi og ortostatisk intolerans beskrevet under flere navne. I 1993 blev betegnelsen postural ortostatisk takykardisyndrom foreslået [4], og siden 2006 har POTS i henhold til Sundhedsstyrelsen været klassificeret under supraventrikulære takykardier med diagnosekoden DI471J.

Prævalensen af POTS er vanskelig at bestemme, men i en amerikansk konsensusartikel estimeres der en prævalens på 0,2% i USA [5] – hvilket i Danmark vil svare til, at ca. 10.000 personer er afficeret af tilstanden. I et enkelt prospektivt studie med 57 patienter, som blev diagnosticeret og behandlet på en specialiseret enhed, fandt man, at godt 30% ikke længere opfyldte de diagnostiske kriterier efter et år, og på trods af at de fleste patienter stadig havde tegn på dysautonomi, var de fleste bedret symptomatisk [6].

PATOFYSIOLOGI

Patienter med POTS er en heterogen gruppe med flere overlappende fænotyper. Neuropatisk POTS er karakteriseret ved manglende perifer vasokonstriktion, formentlig som følge af dysfunktion af sympatiske nerver – primært i underekstremiteterne [7]. Hos patienter med hyperadrenerg POTS ses der stigning i systolisk blodtryk og forhøjet noradrenaliniveau, når de står op [8]. Hypovolæmisk POTS er karakteriseret ved lavt renin- og aldosteronniveau kombineret med unormalt høje værdier af angiotensin-II [9].

Patienter, der har POTS, rapporterer ofte om træthed, dårlig søvnkvalitet, kognitiv dysfunktion og lav helbredsrelateret livskvalitet [10, 11]. I et studie, hvor man sammenlignede patienter med POTS med raske kontrolpersoner, var mental sundhed det eneste domæne i SF-36 (spørgeskema om selvvrurderet helbreds-tilstand), hvor patienter med POTS ikke scorede markant lavere end kontrolpersonerne [10].

Mange patienter med POTS oplever symptomstart efter en infektion, og resultaterne af et stigende antal studier tyder på autoimmunitet som en central del af patofysiologien [1, 12, 13]. Immunglobulin-G fra patienter, der er diagnosticeret med POTS, aktiverer både beta-1- og beta-2-adrenoceptorer og blokerer delvist de alfa-1-adrenerge receptorer [12, 13].

Patienter med POTS rapporterer oftere end andre

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Postural ortostatisk takykardisyndrom (POTS) er en af de hyppigste årsager til kronisk ortostatisk intolerans hos unge.
- ▶ Nye studier tyder på, at de funktionsforstyrrelser i regulering af puls og blodtryk, som ses hos patienter med POTS, skyldes autoantistoffer, som er rettet mod det autonome nervesystem.
- ▶ Det er muligt at bedre ortostatisk intolerans og livskvalitet hos patienter med POTS ved en tværfaglig indsats, hvori der indgår både nonfarmakologisk og farmakologisk behandling. Yderligere afklaring af en mulig autoimmun komponent vil måske på sigt åbne op for nye behandlingsmuligheder.

personer om symptomer, der tyder på angst- og paniklidelser [14], og det er således en vanskelig, men vigtig diagnostisk opgave at differentiere mellem patienterne, der har POTS med patologiske ændringer i det autonome nervesystem, og de egentlige psykiatriske patienters psykogent udløste overaktivitet i det sympatiske nervesystem [15, 16].

Særligt patienter med hyperadrenerg POTS kan være svære at skelne fra patienter med angsttilstande, da patienterne med POTS ofte har sinustakykardi i hvile, palpitationer og tremor. Patienter med panikangst, depression og somatoforme lidelser har ofte ledsagesymptomer, som er fremkaldt af ændret aktivitet i det autonome nervesystem, herunder ændret svedtendens, svimmelhed og hjertebanken, symptomer, der også ses hos patienter med POTS [17].

Ved sammenligning af patienter med POTS med raske kontrolpersoner ud fra Becks Anxiety Inventory (hvormed man evaluerer både somatiske og psykologiske angstrelaterede symptomer) scorede patienter med POTS signifikant højere, men ved brug af Anxiety Sensitivity Index, hvor der fokuseres på psykiske symptomer, scorede patienter med POTS lavere, så man fandt altså, at patienter med POTS kognitivt ikke oplevede deres fysiologiske symptomer som angst [18]. Den hypovolemiske fænotype er vanskelig at skelne fra almindelig deconditionering, da deconditionering giver reduceret intravaskulært volumen og medfører en tilstand, der på mange måder kan ligne POTS, og da patienter med POTS ofte har træningsintolerans og præsterer dårligt ved arbejdstest med iltoptagelse [19]. Et nyligt publiceret studie viste i en lille patientpopulation, at patienter, der opfyldte de diagnostiske kriterier for POTS ved vippelejetest, havde lavt fyldningstryk af venstre ventrikel – i modsætning til »almindelige« deconditionerede patienter, der typisk vil have højt fyldningstryk [20].

UDREDNING OG BEHANDLING

Udredningen af patienter med ortostatisk intolerans sigter mod at identificere den subgruppe af patienter, der er i risiko for livstruende arytmier. Herudover skal årsagen til den ortostatiske intolerans så vidt muligt identificeres for at kunne give patienterne et målrettet behandlingstilbud. Patienter med ortostatisk intolerans, hos hvem der er mistanke om takykardi eller andre kardiale symptomer, skal have foretaget 12-afledningers-hvile-EKG, og strukturel hjertesygdom, stofskiftelidelse samt anæmi skal udelukkes. Afhængigt af anamnesen skal andre mulige medicinske lidelser, der kan forklare den ortostatiske intolerans, svimmelheden og takykardien, udelukkes.

Hvis der er mistanke om POTS efter ovenstående udredningsprogram, er basis i vurderingen vippelejetest og en fokuseret anamnese med vægt på udelukkelse af dehydrering og deconditionering som mulige årsager.

Der er ingen præparater, som specifikt er registreret

FIGUR 1

Vippelejetest. Puls og blodtryk monitoreres kontinuert med patienten i liggende hvile og med lejet vippet til 60°. (Foto: Claus Peuckert).



til behandling af POTS, og behandlingsstrategien hviler på meget beskedne evidens. De anførte behandlingsmodaliteter hviler derfor primært på patofysiologiske vurderinger i kombination med praktiske erfaringer.

Nonfarmakologisk behandling

Nonfarmakologisk behandling kan med fordel foregå med en tværfaglig tilgang. Der stiles mod at nedbringe udløsende og vedligeholdende stressorer gennem rådgivning om håndtering af både psykisk og fysisk stress samt råd om regelmæssig, afpasset motion og tilstrækkelig søvn. Styrketræning af ben og abdominalmuskulatur formodes at mindske displacering af blodvolumen fra thorax ved ortostatisk stress og derved øge den ortostatiske tolerans. Styrketræning bør suppleres med træningsformer med høj hjerterefrekvens i forsøg på at nedbringe den basale hjerterefrekvens. Overdreven træning kan dog forværre tilstanden, og en del patienter med POTS beskriver symptomforværring efter fysisk træning [21]. Et øget indtag af væske (op til 3 l dagligt) og salt (3 g/døgn) kan hos nogle patienter øge det intravaskulære volumen og derved mindske den ortostatiske intolerans [21].

Frekvensregulerende behandling

Som supplement til den ikkefarmakologiske, frekvensreducerende intervention kan man anvende betablokkere eller verapamil i beskedne doser. Propranolol eller en kardioselektiv betablokker kan vælges afhængigt af symptom billedet. Verapamil anvendes primært ved kontraindikation eller intolerans over for betablokade. Betablokade/verapamil kan forværre en evt. hypotension og reducere muligheden for intervention gennem

træning, og ofte må behandlingen opgives på grund af bivirkninger [22]. Procoralan er en specifik sinusknudehæmmer, som har en dokumenteret effekt ved POTS [23] og i modsætning til betablokkere reducerer hjertefrekvensen uden at nedsætte hjertets kontraktilitet.

Øgning af plasmavolumen

Florinef er en aldosteronanalogue, som øger plasmavolumen gennem salt- og vandretention [24] og anvendes i doser på 0,2-0,3 mg under tæt kontrol af serumkaliumniveauet og kaliumtilskud ved behov.

Vasokonstriktion

Induceret vasokonstriktion med øget perifer modstand og bedret ortostatisk tolerans opnås med den alfa-1-adrenerge agonist midodrin, der har vist god effekt ved behandling af POTS [25]. Hvis man ønsker at anvende midodrin, skal der søges udleveringstilladelse, og det gives sædvanligvis i doser a 5 mg 1-3 gange dagligt. Midodrin er korttidsvirkende (3-4 timer) og giver primært vasokonstriktion i huden, hvorfor effekten er størst, når patienterne er fysisk aktive [26].

NYE BEHANDLINGSMULIGHEDER

Fundet af autoantistoffer, som er rettet mod receptorer i det autonome nervesystem hos patienter med POTS, og disse autoantistoffers potente virkning på receptorerne og hæmodynamikken åbner op for eventuelle nye immunologiske behandlingsmodaliteter [12, 13].

KONKLUSION

POTS er en syndromdiagnose med stort overlapp til andre syndromdiagnoser, hvad angår både symptomatologi og patofysiologiske forklaringsmodeller. Overlappet er mest udtalt i relation til diagnosen myalgisk encefalomyelitis/kronisk træthedssyndrom (ME/CFS), men POTS kan også ses som led i bl.a. fibromyalgi og kronisk regionalt smertesyndrom. Ved disse tilstande er træthed og træthedsbarhed, autonom dysfunktion og smerte fremtrædende symptomer, og fælles er, at de alle har mere eller mindre uafklaret patofysiologi og mangler veldokumenterede og effektive behandlingsmodaliteter [27].

Koincidence mellem POTS og ME/CFS er tydeliggjort ved inklusionen af ortostatisk intolerans som et af to kriterier ved ME/CFS-diagnostik i henhold til det amerikanske Institute of Medicine [28].

Det er vigtigt i arbejdet med POTS og beslægtede tilstande at forstå, at tiden fra symptomstart til diagnose kan være lang for patienter med kronisk ortostatisk intolerans – og en betragtelig andel vil aldrig få en diagnose. Dette skyldes formentlig, at det stadig – trods muligheder for udredning og behandling – ofte anses for noget, man »bare må leve med«.

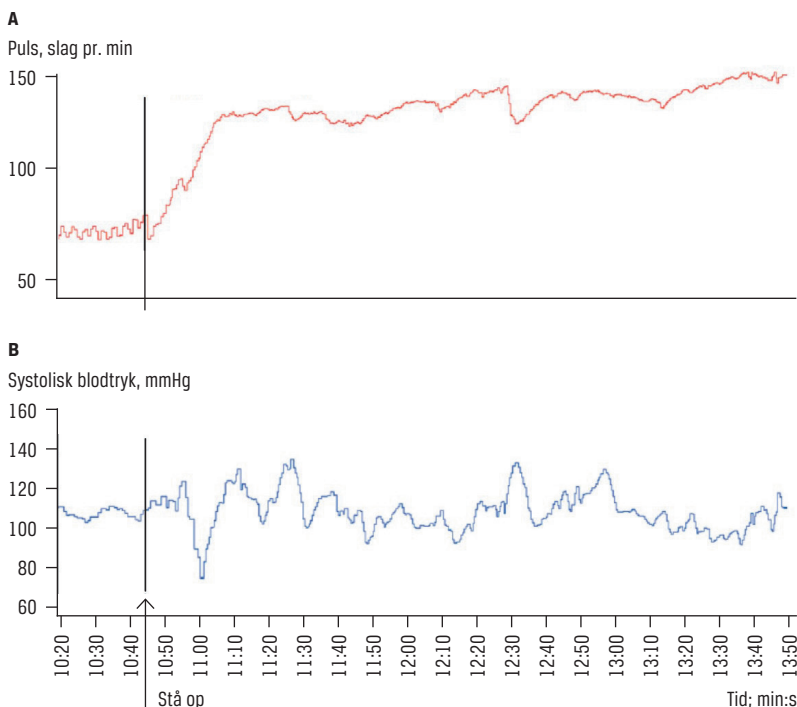
Fundet af autoantistoffer hos patienter med POTS er interessant med tanke på, at en betragtelig andel af patienterne rapporterer om symptomstart i efterfølgende af en immunologisk trigger – oftest en viral infektion, men også bakterielle infektioner, vaccination og fysiske traumer [29].

Det er svært at afgøre, om der i øjeblikket er en »epidemi« af POTS og beslægtede tilstande, eller om der nærmere er tale om en ændring i sygdomserkendelse hos både patienter og sundhedsvæsen. En alternativ forklaring kunne være, at ændrede adfærdsmønstre, øget stresspåvirkning, ændrede spisevaner og introduktion af nye immunologiske faktorer har medført en stigning i den egentlige incidens af POTS.

Til trods for at behandlingsstrategien ved POTS hviler på beskeden evidens, er det muligt med målrettet behandling at bedre både den ortostatisk tolerans og livskvaliteten hos disse patienter. Patienter med kronisk ortostatisk intolerans, hos hvem der er mistanke om POTS, kan derfor med fordel henvises til enheder med speciale i udredning og behandling af patienter med funktionsforstyrrelser i det autonome nervesystem.

FIGUR 2

Hæmodynamisk respons på vippelejetest hos en rask person og en patient med postural ortostatisk takykardi-syndrom (POTS). **A.** Normalt hæmodynamisk respons på vippelejetest hos en 19-årig rask kvinde. Normal hæmodynamik med et initialt fald i blodtrykket efter overgang fra liggende til stående stilling; blodtrykket retter sig derefter spontant til et stabilt blodtryk på niveau med udgangsbloodtrykket, og der sker en lille stigning i hjertefrekvensen. **B.** Hæmodynamisk respons på vippelejetest hos en 19-årig kvinde med POTS. Der ses stigning i hjertefrekvensen fra 75 slag pr. min til op mod 150 slag pr. min og et labilt blodtryk i stående stilling.



SUMMARY

Louise Schouborg Brinth, Kirsten Pors & Jesper Mehlsen:

Postural orthostatic tachycardia syndrome

Ugeskr Læger 2018;180:V12170958

Postural orthostatic tachycardia syndrome is a heterogeneous condition of dysautonomia and suspected autoimmunity characterised by abnormal increments in heart rate upon assumption of the upright posture accompanied by symptoms of cerebral hypoperfusion and sympathoexcitation. An increase in heart rate equal to or greater than 30 bpm or to levels higher than 120 bpm during a head-up tilt test is the main diagnostic criterion. Management includes both non-pharmacological and pharmacological treatment focusing on stress management, volume expansion and heart rate control.

KORRESPONDANCE: Louise Schouborg Brinth.

E-mail: Louisebrinth@live.dk

ANTAGET: 14. marts 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. juli 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1214-25.
2. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B et al. 2015 Heart Rhythm Society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm* 2015;12:e41-e63.
3. da Costa J. On irritable heart: a clinical study of a form of a functional cardiac disorder and its consequences. *Am J Med Sci* 1871;61:17-52.
4. Schonendorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 1993;43:132-7.
5. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011;21:69-72.
6. Kimpinski K, Figueroa JJ, Singer W et al. A prospective, 1-year follow-up study of postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc* 2012;87:746-52.
7. Jacob G, Costa F, Shannon JR et al. The neuropathic postural tachycardia syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:1008-14.
8. Jordan J, Shannon JR, Diedrich A et al. Increased sympathetic activation in idiopathic orthostatic intolerance: role of systemic adrenoreceptor sensitivity. *Hypertension* 2002;39:173-8.
9. Mustafa H, Garland EM, Biaggioni I et al. Abnormalities of angiotensin regulation in postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm* 2011;8:422-8.
10. Benrud-Larson LM, Dewar MS, Sandroni P et al. Quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002;77:531-7.
11. Bagai K, Song Y, Ling JF et al. Sleep disturbances and diminished quality of life in postural tachycardia syndrome. *J Clin Sleep Med* 2011;7:204-10.
12. Fedorowski A, Li H, Yu X et al. Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace* 2017;19:1211-9.
13. Li H, Yu X, Liles C et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000755.
14. Anderson JW, Lambert EA, Sari CI et al. Cognitive function, health-related quality of life, and symptoms of depression and anxiety sensitivity are impaired in patients with the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). *Front Physiol* 2014;5:230.
15. Masuki S, Eisenach JH, Johnson CP et al. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *J Appl Physiol* (1985) 2007;102:896-903.
16. Coupland NJ, Wilson SJ, Potokar JP et al. Increased sympathetic response to standing in panic disorder. *Psychiatry Res* 2003;118:69-79.
17. Lkhagvasuren B, Oka T, Kawai K et al. Prevalence of postural orthostatic tachycardia syndrome in patients with psychiatric disorders. *Psychother Psychosom* 2011;80:308-9.
18. Raj V, Haman KL, Raj SR et al. Psychiatric profile and attention deficits in postural tachycardia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:339-44.
19. Masuki S, Eisenach JH, Schrage WG et al. Reduced stroke volume during exercise in postural tachycardia syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 2007;103:1128-35.
20. Oldham WM, Lewis GD, Opatowsky AR et al. Unexplained exertional dyspnea caused by low ventricular filling pressures: results from clinical invasive cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Circ* 2016;6:55-62.
21. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation* 2013;127:2336-42.
22. Arnold AC, Okamoto LE, Diedrich A et al. Low-dose propranolol and exercise capacity in postural tachycardia syndrome: a randomized study. *Neurology* 2013;80:1927-33.
23. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace* 2011;13:427-30.
24. Freitas J, Santos R, Azevedo E et al. Clinical improvement in patients with orthostatic intolerance after treatment with bisoprolol and fludrocortisone. *Clin Auton Res* 2000;10:293-9.
25. Deng W, Liu Y, Liu AD et al. Difference between supine and upright blood pressure associates to the efficacy of midodrine on postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) in children. *Pediatr Cardiol* 2014;35:719-25.
26. Schrage WG, Eisenach JH, Dinunno FA et al. Effects of midodrine on exercise-induced hypotension and blood pressure recovery in autonomic failure. *J Appl Physiol* (1985) 2004;97:1978-84.
27. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* 2001;134:868-81.
28. Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA* 2015;313:1101-2.
29. Blitshteyn S. Autoimmune markers and autoimmune disorders in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Lupus* 2015;24:1364-9.