

MINOCA

Myokardinfarkt uten koronarstenoser

Litteraturstudie



Skrevet av Hanne Dale og Jeanett Opaas
Veileder: Stefan Agewall

**Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet
UNIVERSITETET I OSLO**

Dato: 05.02.2021

Abstract

Background: Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is an intriguing clinical entity with a variety of different etiologies. MINOCA is found in approximately 5-6% of all patients presenting with AMI. It is important to have knowledge about MINOCA patients because it can prompt a better management. We aim to determine how to diagnose MINOCA, the main etiologies and possible treatments.

Method: We did a systematic search in PubMed and Embase using the following search terms: “MINOCA”, “myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries”, “Myocardial infarction”, “vascular disease”, “vasospasm”, “non-obstructive coronary arteries”. Fifteen articles were included in this literature study.

Results: Findings show that there is a broad agreement concerning the diagnostic criteria for MINOCA patients with coronary angiography as a central part of the process. Cardiac MRI was also highlighted as an important diagnostic tool in search for the underlying causes. The results showed that MINOCA has multiple mechanisms and causes. There was not a uniform agreement in which conditions were included as potential causes for MINOCA. Because of the many different causes proposed, the treatments proposed was patient specific and could not be applied on all MINOCA patients.

Conclusion: We concluded that the term MINOCA should be used as a working diagnosis in search for the underlying cause. It is essential with an accurate and systematic diagnostic evaluation to identify the cause of MINOCA. Because there are many etiologies, the treatment cannot be uniform. Clarification of the underlying individual mechanisms is crucial to achieve patient specific treatment. The prognosis of MINOCA is uncertain and depends on the underlying mechanism. The focus should therefore be on raising awareness among clinicians around the condition and giving them the proper tools to be able to diagnose, examine and treat MINOCA patients.

Forord

Vi vil gjerne rette en stor takk til veilederen vår Stefan Agewall for alle tilbakemeldinger og god hjelp i veiledningen av denne oppgaven.

Innholdsfortegnelse

Abstract	2
Forord	3
1.0 Introduksjon	5
1.1 <i>Bakgrunn for valg av tema</i>	5
1.2 <i>Presentasjon av problemstilling</i>	6
2.0 Metode	6
2.1 <i>Metodevalg</i>	6
2.2 <i>Litteraturinnsamling</i>	6
2.3 <i>Eksklusjons- og inklusjonskriterier</i>	13
2.4 <i>Styrker og svakheter</i>	13
2.5 <i>Tillegglitteratur</i>	13
3.0 Teori	14
3.1 <i>Akutt koronarsyndrom</i>	14
3.1.1 <i>Klassifikasjon av hjerteinfarkt</i>	14
3.2 <i>Kriterier for akutt hjerteinfarkt</i>	16
3.2.1 <i>Klinikk</i>	16
3.2.2 <i>Troponin</i>	16
3.2.3 <i>Elektrokardiogram (EKG)</i>	17
3.2.4 <i>Ekkokardiografi</i>	18
3.2.5 <i>Koronar angiografi</i>	18
3.3 <i>Myokardinfarkt uten koronarstenoser (MINOCA)</i>	18
3.3.1 <i>Intrakoronare bildeteknikker</i>	19
3.3.2 <i>Bakenforliggende årsaker til MINOCA</i>	20
4.0 Resultat og diskusjon	23
4.1 <i>Arbeidsdiagnosen MINOCA</i>	23
4.2 <i>Utredning</i>	26
4.3 <i>Behandling av MINOCA pasienter</i>	31
4.4 <i>Sekundær profylakse av MINOCA</i>	37
4.5 <i>Prognose</i>	38
5.0 Konklusjon	39
Litteraturliste	41
Vedlegg I	43

1.0 Introduksjon

Akutt hjerteinfarkt er en av de hyppigst forekommende alvorlige sykdommer i Norge og globalt. Hjerteinfarkt rammer ofte akutt, men den underliggende årsaken er som regel en kronisk sykdom. Ifølge norsk hjerteinfarkt register ble det i 2019 registrert 12 242 hjerteinfarkt hos 11 649 personer. Til tross for alvorlig sykdom var overlevelsen 30 dager etter hjerteinfarkt 92% i 2019 blant pasienter under 85 år (1).

Akutt hjerteinfarkt er et tema som engasjerer og interesserer både fagfelt og befolkningen generelt. Den vanligste mekanismen for et hjerteinfarkt er akutt trombotisk obstruksjon av en koronararterie. Trombosen fører til forandringer i karlumen og kan gi en total eller subtotal obstruksjon av arterien, noe som avgjør om den kliniske presentasjonen er i form av et STEMI eller et NSTEMI. Et hjerteinfarkt oppstår når ubalansen mellom myokards oksygenbehov og tilbud blir så stor at det oppstår iskemisk skade på myocytter (2). Dette er det vi på dagligtale kjenner som et hjerteinfarkt. NSTEMI med delvis obstruksjon av koronararterien er trolig nå den vanligste årsaken til hjerteinfarkt, mens forekomsten av STEMI er fallende (3). Vi har omfattende kunnskap om de vanligste årsakene til hjerteinfarkt, hvilken behandling som er effektiv i akuttfasen og hvilke tiltak og behandling som bør iverksettes for å forhindre tilbakefall (4). Likevel finnes det andre mekanismer som kan gi et infarkt, og det er disse vi kommer til å fokusere på i denne prosjektoppgaven.

Hos omtrent 5-10% av pasienter med hjerteinfarkt finner man ingen sikre innsnevninger i hjertets koronararterier ved angiografi (5, 6). Disse tilfellene samles under begrepet MINOCA, som står for *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*, på norsk kalt myokardinfarkt uten koronarstenoser. MINOCA ble først dokumentert for 75 år siden i en obduksjonsrapport (5). Det er viktig at denne pasientgruppen fanges opp og at bakenforliggende årsak avdekkes slik at pasientene kan behandles optimalt. Det er flere ulike årsaker til MINOCA og disse vil presenteres i denne artikkelen. Det er viktig å identifisere årsaken til MINOCA fordi en i enkelte tilfeller kan behandle denne og i andre tilfeller ta bort potensiell ugunstig medisin.

1.1 Bakgrunn for valg av tema

Valg av tema baserer seg på interessen vår for fagfeltet kardiologi. Vi hadde ingen kjennskap til MINOCA på forhånd og ble introdusert for teamet av veilederen vår. Til tross for

tilsynelatende høy forekomst av MINOCA blant pasienter som presenterer med akutt koronarsyndrom (AKS) er det lite fokus på pasientgruppen blant klinikere og få etablerte behandlingsregimer for pasientgruppen.

Det er viktig å ha kjennskap til og fange opp MINOCA pasienter fordi de generelt har en bedre prognose enn pasienter med hjerteinfarkt hvor aterosklerose er årsaken (5, 7), og for å optimalisere behandlingen. Det finnes ulike patofysiologiske mekanismer ansvarlig for myokardinfarkt uten koronarstenoser, både aterosklerotiske og ikke-aterosklerotiske mekanismer. Av den grunn vil behandlingsalternativene også variere. På bakgrunn av dette så vi et behov for å gjennomgå litteraturen systematisk.

1.2 Presentasjon av problemstilling

Hvordan diagnostisere, utrede og behandle MINOCA pasienter?

2.0 Metode

2.1 Metodevalg

Litteraturstudie ble brukt som metode for å få en oversikt over forskningsresultater som belyser vår problemstilling. Vi har kritisk analysert relevant og tilgjengelig forskning. Målet med oppgaven er å oppdatere leseren på det som finnes av litteratur om emnet og danne grunnlag for hva fremtidig forskning bør fokusere på.

2.2 Litteraturinnsamling

Vi fikk utdelt to oversiktsartikler fra veilederen vår. Deretter gjorde vi et søk på UpToDate for å få oversikt over teamet. Oversiktsartikkelen «*Myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis*» ble utgangspunkt for videre søk i PubMed. Det ble gjennomført søk i to perioder: 10.01-20.02.20 og 12.12.20-13.01.21. Dette for å få den mest oppdaterte litteraturen til vår problemstilling. Vi har gjort søk i tre omganger. Totalt ble 15 artikler inkludert i denne litteraturstudien. Nedenfor følger en detaljert beskrivelse av søkeprosessen.

Vi har valgt å søke på artikler i databasene PubMed og Embase/Ovid. Vi startet med å søke i PubMed med søkeordet *MINOCA*, da fikk vi 213 treff. Søket ble begrenset etter våre eksklusjon- og inklusjonskriterier, se nedenfor. Dette ga 35 treff, hvorav 25 ble gjennomlest i fulltekst og 10 artikler ble inkludert.

Vi gjorde et til søk i PubMed med søketeksten «Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries» og fikk 177 treff. Begrenset søket på samme måte som tidligere, hvilket gav 21 treff. Her fant vi flere av de samme artiklene fra vårt første søk, og ingen nye artikler ble inkludert.

Oversiktsartikkelen fra UpToDate og de to vi fikk utdelt av veileder ble utgangspunkt for å finne relevante nøkkelord som ble anvendt for videre søk i medisinske databaser. Med utgangspunkt i dette ble det gjort enda et søk i PubMed hvor vi benyttet oss av søkestrengen: «*Myocardial infarction*» AND «*vascular disease*» AND «*vasospasm*» AND «*non-obstructive coronary arteries*». Søket ble avgrenset som tidligere, dette ga 10 treff, hvorav syv ble gjennomlest og fire inkludert.

Til slutt gjorde vi et søk i Ovid/Embase. Da søkte vi på «myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries» og fikk 174 treff. Søket i Embase førte til en del tilsvarende treff som vi fant i PubMed. Vi avgrenset søket som tidligere og fikk syv treff, hvorav én ble inkludert.

Tabell 1 viser en oversikt over artiklene som ble inkludert i denne systematiske oversikten.

Forfatter(e)	Årstall publisert	Artikkelnavn	Publisert i	Søkeord, database
Sivabaskari Pasupathy, Rosanna Tavella, John F. Beltrame	2016	<i>“The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA)”</i>	Circulation Journal	“MINOCA”, “Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries” PubMed
Sivabaskari Pasupathy, Tracy Air, Rachel P. Dreyer, Rosanna Tavella, John F. Beltrame	2015	<i>“Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries”</i>	Circulation AHA	“MINOCA”, PubMed
Giampaolo Niccoli, Giancarla Scalone, Filippo Crea	2015	<i>“Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management”</i>	European Heart Journal	“MINOCA”, PubMed
Bertil Lindahl, Tomasz Baron, David Erlinge, Nermin Hadziosmanovic, Anna Nordenskjöld, Anton Gard, Tomas Jernberg	2017	<i>“Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease”</i>	Circulation	“MINOCA”, PubMed

Jacqueline E. Tamis-Holland, Hani Jneid, Harmony R. Reynolds, Stefan Agewall, Emmanouil S. Brilakis, Todd M. Brown, Amir Lerman, Mary Cushman, Dharam J. Kumbhani, Cynthia Arslanian-Engoren, Ann F. Bolger, John F. Beltrame	2019	<i>“Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease”</i>	Circulation AHA	“MINOCA”, PubMed
Sivabaskari Pasupathy, Rosanna Tavella, Simon McRae, John F. Beltrame	2015	<i>“Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries – Diagnosis and Management”</i>	European Cardiology Review	“MINOCA”, <i>“Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries”</i> , PubMed
Fuad A. Abdu, Abdul-Quddus Mohammed, Lu Liu, Wenliang Che	2020	<i>“Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position”</i>	Cardiology	“MINOCA”, PubMed
Harmony R Reynolds, Akiko Maehara, Raymond Y Kwong, Tara Sedlak, Jacqueline Saw, Nathaniel R Smilowitz, Ehtisham Mahmud, Janet Wei, Kevin Marzo, Mitsuaki Matsumura, Ayako Seno,	2020	<i>«Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine</i>	Circulation	“MINOCA”, <i>“Myocardial infarction with</i>

Anais Hausvater, Caitlin Giesler, Nisha Jhalani, Catalin Toma, Bryan Har, Dwithiya Thomas, Laxmi S Mehta, Jeffrey Trost Puja K Mehta, Bina Ahmed, Kevin R Baine, Yuhe Xia, Binita Shah, Michael Attubato, Sripal Bangalore, Louai Razzouk, Ziad A Ali, C Noel Bairey-Merz, Ki Park, Ellen Hada, Hua Zhong, Judith S Hochman		<i>Underlying Causes of MINOCA in Women»</i>		<i>non-obstructive coronary arteries”</i> , PubMed
Giancarla Scalone, Giampaolo Niccoli, Filippo Crea	2019	<i>“Editor’s Choice– Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update”</i>	European Heart Journal	<i>“MINOCA”, “Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries”</i> PubMed
Soheila Talebi, Pedro Moreno, Abel Casso Dominguez, Jacqueline E. Tamis-Holland	2020	<i>“The Imaging Toolbox to Assess Patients with Suspected Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA)”</i>	Current Cardiology Reports	<i>“MINOCA”, “Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries”</i> , PubMed

<p>Stefan Agewall, John F. Beltrame, Harmony R. Reynolds, Alexander Niessner, Giuseppe Rosano, Alida L.P Caforio, Raffaele De Caterina, Marco Zimarino, Marco Roffi, Keld Kjeldsen, Dan Atar, Juan C. Kaski, Udo Sechtem, Per Tornvall.</p>	<p>2017</p>	<p><i>“ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries”</i></p>	<p>European Heart Journal</p>	<p><i>“Myocardial infarction” AND “vascular disease” AND “vasospasm” AND “non-obstructive coronary arteries”, PubMed</i></p>
<p>Rocco A. Montone, Giampaolo Niccoli, Francesco Fracassi, Michele Russo, Filippo Gurgoglione, Giulia Cammà, Gaetano A. Lanza, Filippo Crea.</p>	<p>2017</p>	<p><i>“Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests”</i></p>	<p>European Heart Journal</p>	<p><i>“Minoca”, “Myocardial infarction” AND “vascular disease” AND “vasospasm” AND “non-obstructive coronary arteries”, PubMed</i></p>
<p>Abdul Rauf Sheikh, Samuel Sidharta, Matthew I. Worthley, Richard Yeend, David P. Di Fiore, John F. Beltrame</p>	<p>2015</p>	<p><i>“The importance of evaluating patients with MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)”</i></p>	<p>International Journal of Cardiology</p>	<p><i>“Myocardial infarction” AND “vascular disease” AND “vasospasm”</i></p>

				AND “non-obstructive coronary arteries”, PubMed
Rocco Antonio Montone, Giampaolo Niccoli, Michele Russo, Marta Giaccari, Marco Giuseppe Del Buono, Maria Chiara Meucci, Filippo Gurgolione, Rocco Vergallo, Domenico D’Amario, Antonino Buffon, Antonio M. Leone, Francesco Burzotta, Cristina Aurigemma, Carlo Trani, Giovanna Liuzzo, Gaetano A. Lanza, Filippo Crea	2020	“Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries”	Clinical Research in Cardiology	“Myocardial infarction” AND “vascular disease” AND “vasospasm” AND “non-obstructive coronary arteries”, PubMed
Anna M Nordenskjöld, Stefan Agewall, Dan Atar, Tomasz Baron, John Beltrame, Olle Bergström, David Erlinge, Chris P Gale, Javier López-Pais, Tomas Jernberg, Pelle Johansson, Annica Ravn-Fisher, Harmony R Reynolds, Jithendra B Somaratne, Per Tornvall, Bertil Lindahl	2021, Pågående studie	“Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design”	American Heart Journal	MINOCA, Ovid/Embase

Tabell 1: Oversikt over alle artikler

2.3 Eksklusjons- og inklusjonskriterier

Artiklenes relevans ble først vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag. Vi leste sammendrag på flere artikler, og de mest relevante ble gjennomlest i fulltekst. Til slutt ble 15 artikler inkludert. Artikler som ikke var på engelsk eller nordisk språk ble ekskludert, samt artikler som var utilgjengelig i fulltekst og de som var publisert før 2015. Artikler som ikke var direkte relevante for vår problemstilling ble også ekskludert.

2.4 Styrker og svakheter

For å finne aktuelle artikler har vi sett på gyldighet, holdbarhet og relevans for vår problemstilling. Vi har valgt artikler som er publisert i anerkjente tidsskrifter og som er gransket av eksperter for å få den beste litteraturen til vår oppgave. Vi har begrenset søket slik at vi ikke har inkludert artikler som er publisert før 2015. Dette kan ha ført til at vi har ekskludert relevant litteratur, men vi valgte å gjøre dette fordi vi ville ha den mest oppdaterte litteraturen i vår oppgave. Det har også vært et økende fokus på MINOCA de siste årene, og flertallet av artiklene vi fant var publisert etter 2014. En annen svakhet med litteraturstudiet vårt er at det har vært utfordrende å sammenslå resultater fra flere artikler, og analysere funnene med hensyn til problemstillingen.

Vi har etter beste evne samlet inn relevant litteratur til oppgaven vår. Videre har vi vært to personer som begge har lest igjennom alle artiklene og trekt ut resultater fra disse på egenhånd og deretter sammenlignet. Dette anser vi som en styrke for oppgaven. Det er også bredde i litteraturen vår, da artiklene fokuserer på ulike områder av problemstillingen vår.

2.5 Tillegglitteratur

For å dekke grunnleggende teori var det behov for litteratur utover søket. Vi har benyttet oss av fagbøker og artikler som omhandler hjerteinfarkt. Vi har også gått gjennom referanselistene til de oversiktsartiklene vi fikk utdelt.

3.0 Teori

3.1 Akutt koronarsyndrom

Akutt koronarsyndrom (AKS), eller hjerteinfarkt, oppstår når det ikke er nok tilbud av oksygen slik at det oppstår en iskemisk skade på myocytene. Dette kan skyldes at blodårene har trukket seg sammen, at de er innsnevret eller tilstoppet som følge av aterosklerose eller blodpropp. Iskemi fører til manglende blodforsyning til myocytene. AKS er en fellesbetegnelse på ulike akutte kliniske tilstander som i utgangspunktet er komplikasjoner til aterosklerotiske forandringer i koronarkar (4).

De fleste tilfeller av hjerteinfarkt er forårsaket av en trombotisk obstruksjon av en koronararterie som følge av plakkruptur og sekundær trombedannelse ved plakkrupturen. Risikoen for plakkruptur avhenger av plakkets sammensetning av lipid- og betennelsesceller, tykkelsen på kapselen som omgir plakket og plakkets størrelse. Ved ruptur av plakk vil den lipidrike kjernen med høy konsentrasjon av vevsfaktorer bli eksponert for blodets koagulasjonssystem og forårsake trombedannelse. Trombosen kan føre til raske forandringer av karlumen og gi subtotal eller total obstruksjon av arterien. Dette avgjør om den kliniske presentasjonen er i form av NSTEMI eller STEMI (4, 8).

3.1.1 Klassifikasjon av hjerteinfarkt

I følge *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)* kan hjerteinfarkt klassifiseres i ulike typer basert på patologiske, kliniske og prognostiske forskjeller (2).

1. Hjerteinfarkt type 1

Hjerteinfarkt forårsaket av aterotrombotisk koronarsykdom, og er vanligvis relatert til iskemi forårsaket av ruptur eller erosjon av et aterosklerotisk plakk. Se figur 1.

2. Hjerteinfarkt type 2

Hjerteinfarkt sekundært til iskemi forårsaket enten av økt oksygenbehov eller redusert tilførsel. Dette kan være forårsaket av spasme, koronar emboli, anemi, arytmi, hypertensjon, hypotensjon, hypoksi, koronararteriedisseksjon uten påvist aterotrombotiske hendelse i koronarkar. Se figur 2.

3. Hjerteinfarkt type 3

Plutselig hjertedød hvor klinikken og/eller EKG indikerte iskemi, eller det foreligger forhøyede troponiner.

4. *Hjerteinfarkt type 4A*

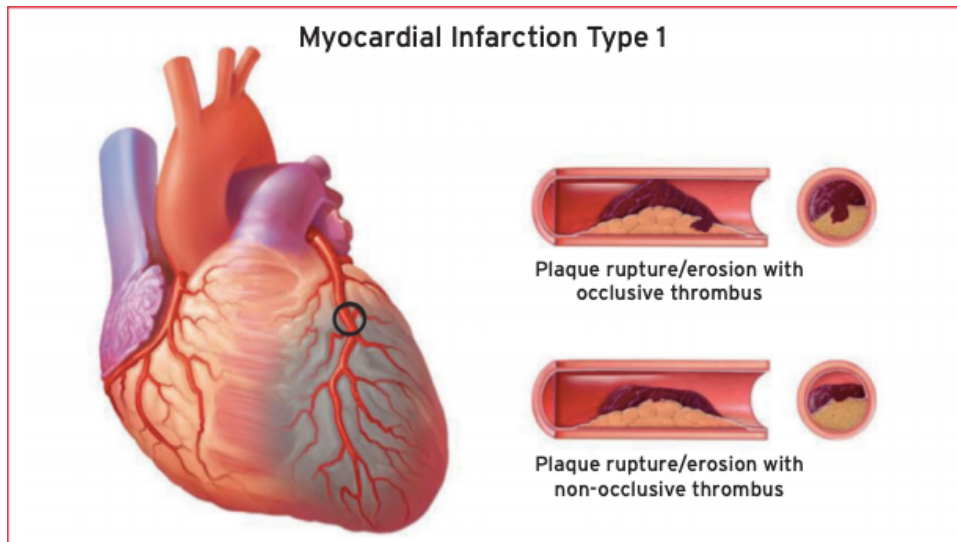
Hjerteinfarkt i forbindelse med PCI.

5. *Hjerteinfarkt type 4B*

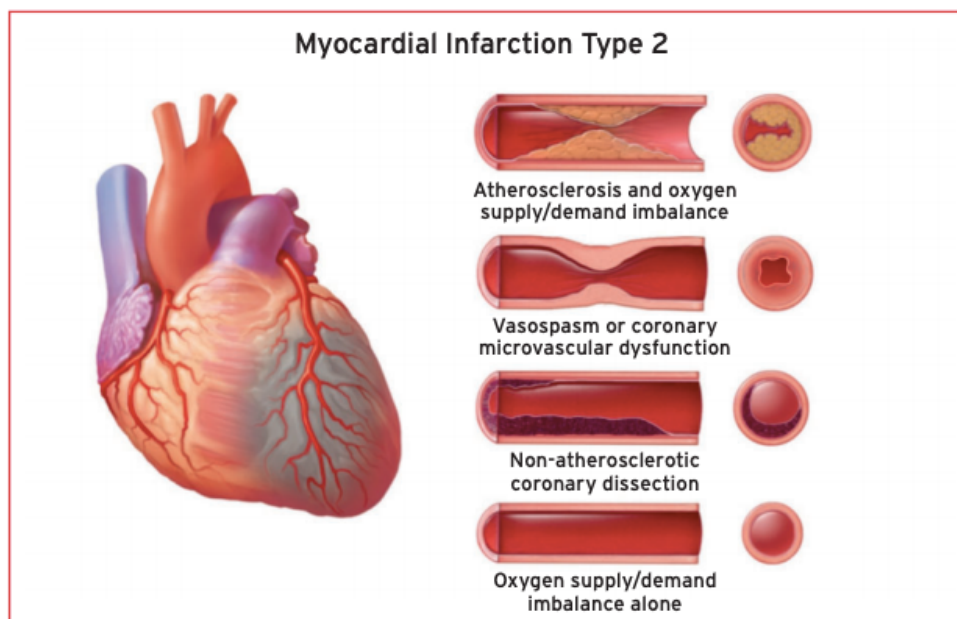
Hjerteinfarkt etter stenttrombose.

6. *Hjerteinfarkt type 5*

Hjerteinfarkt i forbindelse med koronar bypassoperasjon (2).



Figur 1: Type 1 infarkt. Bilde hentet fra Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) (2).



Figur 2: Type 2 hjerteinfarkt. Bilde hentet fra Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) (2).

3.2 Kriterier for akutt hjerteinfarkt

I følge *Fourth universal definition of myocardial infarction* fra 2018 (2) må det være en signifikant stigning og/eller fall i den sirkulerende konsentrasjonen av biokjemiske myokardskademarkører med minst en måling høyere enn 99-prosentpersentilen er krav til diagnosen. I tillegg må ett av følgende kriterier være tilstede:

- a) iskemissuspekte symptomer, for eksempel brystmerter
- b) nye, eller antatt nye, signifikante ST-segment-T-bølge (ST-T)-forandringer eller nyoppstått grenblokk på EKG
- c) utvikling av nye, patologiske Q-takker på EKG
- d) bildefremstilling av myokardtap eller redusert regional veggbevegelighet
- e) påvisning av introkoronar trombe ved angiografi eller obduksjon (gjelder ikke type 2 og type 3) (2, 9).

3.2.1 Klinikk

Symptomer på akutt hjerteinfarkt er som oftest trykkende, snørende og/eller klemmende smerter lokalisert retrosentralt eller substernalt. Smertene kan forplante seg til armer, kjeve, hals, skuldre og mage. Smertene ledsages ofte av tung pust, kvalme/brekninger, svette og angst (2, 10).

3.2.2 Troponin

Troponin er en sensitiv markør for myokardskade og brukes i dag rutinemessig ved mistanke om hjerteinfarkt. En kan se troponinstigning ved flere tilstander, det er derfor ved hjerteinfarkt en karakteristisk «rise and fall» av troponin. Det er likevel viktig å huske på at det er flere akutte tilstander, både kardielle og ikke-kardielle, som kan gi «rise and fall» av troponin, se tabell 2 (6).

Troponinkomplekset i myofibrillene i tverrstripet muskulatur består av tre ulike proteiner, troponin C, troponin I og troponin T. Mens troponin C har lik struktur i skjelettmuskulatur og hjertemuskulatur, er troponin I og troponin T nesten utelukkende uttrykt i hjertemuskulatur. Disse kalles kardial troponin I (cTnI) og kardial troponin T (cTnT), og det er disse som benyttes ved mistanke om hjerteinfarkt (2, 9).

Norske sykehus benytter enten cTnI og cTnT. Eksempelvis ved bruk av Troponin T (TnT), må verdien være > 14 ng/L. TnT bør måles ved innkomst og 1-6 timer senere. Troponin stiger

allerede etter 1-2 timer og er oftest høyest på dag to. Dersom initialverdi er ≤ 14 ng/L skal det være 50% endring mellom 1. og 2. måling. Dersom initialverdi er > 14 ng/L kan en endring på 20% være tilstrekkelig for å stille diagnosen akutt hjerteinfarkt (9).

Koronare årsaker	<ul style="list-style-type: none"> • Plakkruptur eller plakkerosjon • Koronararteriespasme • Spontan koronararteriedisseksjon (SCAD) • Akutt aortadisseksjon med utbredelse til koronarkar • Koronare mikrovaskulære tilstander • Spontan koronar trombose: trombofili tilstander • Koronar emboli • Sympatomimetika: kokain, metamfetamin
Ikke-koronare årsaker	<p>Assosiert med hjertetilstander:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myokarditt • Takotsubo kardiomyopati • Hjerte traumer • Takyarytmier • Kardiotoksiner: kjemoterapi <p>Ekstrakardielle tilstander:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Slag • Lungeemboli • Sepsis • Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) • Alvorlig nyresvikt

Tabell 2: Tilstander som kan føre til forhøyet troponin. Oversatt fra Agewall et al (6).

3.2.3 Elektrokardiogram (EKG)

Det kan ta tid før EKG-forandringer blir tydelige, og ved klinisk mistanke om akutt infarkt bør pasienten innlegges selv om EKG er normalt. Klinisk deler man AKS inn i to typer basert på elektrokardiografiske funn:

1. STEMI – ST-elevasjon-myokardinfarkt

Pasienter med akutte brystmerter med vedvarende (> 20 minutt) ST-elevasjon (8).

Disse pasientene viser EKG-forandringer med ST-elevasjon ≥ 2 mm (kvinner ≥ 1.5 mm) i prekordialavledningene V2-V3 eller ≥ 1 mm i minst 2 andre avledninger, eventuelt venstre grenblokk (11).

2. NSTEMI – Non-ST-elevasjon-myokardinfarkt.

Pasienter med akutte brystmerter, men uten vedvarende ST-segmentelevation. EKG forandringene kan være persisterende eller forbigående ST-depresjoner, T-inversjoner eller flate T-bølger. EKG kan også være helt normalt ved første registrering (4, 8, 11).

3.2.4 Ekkokardiografi

Ved akutt hjerteinfarkt ses det infarserte området hypokinetisk eller akinetisk med hyperdynamiske kontraksjoner i det normale gjenværende myokard slik at ejsjonsfraksjonen (EF%) og minuttvolum ofte bare er lett redusert, selv om infarktets størrelse kan være ganske stor (12). EF er den prosentdelen av hjertekammerets fyllingsvolum i diastolen som pumpes ut i et hjerteslag. EF er normalt større enn 60% (13).

3.2.5 Koronar angiografi

European Society for Cardiology (ESC) anbefaler angiografi direkte for pasienter som presenterer med STEMI eller innen 24 timer etter innleggelse ved NSTEMI (8). Koronar angiografi er røntgenundersøkelse med kontrast av koronararteriene. Det kan være nødvendig med angiografi for diagnostisk avklaring i tilfeller hvor symptomer på koronarsykdom er vanskelig å vurdere. Undersøkelsen benyttes også ved utredning av annen hjertesykdom (14).

Grad av stenose deles inn i ikke-signifikant stenose (<50%), grensesignifikant (50-70%) og signifikant stenose (70-99%) og okklusjon (100%) (15).

3.3 Myokardinfarkt uten koronarstenoser (MINOCA)

Myocardial Infarction With Non Obstructive Coronary Arteries (MINOCA), eller myokardinfarkt uten koronarstenoser, er en tilstand hvor pasienter presenterer med symptomer på hjerteinfarkt uten at det påvises signifikante koronare stenoser. MINOCA skal vurderes når obstruktive kar ikke er tilstede på angiografi ved hjerteinfarkt. Det skal benyttes som en arbeidsdiagnose, på samme måte som ved hjertesvikt. Det vil si at man må tenke et steg videre for å finne den bakenforliggende årsaken til presentasjonen (8).

Utbredelsen av MINOCA anslås å være 6-8% blant pasienter diagnostisert med hjerteinfarkt og er mer vanlig hos kvinner enn menn, så vel som hos pasienter som presenterer med NSTEMI sammenlignet med de som presenterer med STEMI (5).

MINOCA: Diagnostiske kriterier
1. Oppfylt kriterier for akutt hjerteinfarkt jf. <i>fourth universal definition</i>
2. Ikke-obstruktive koronarkar på angiografi. Dette inkluderer: <ul style="list-style-type: none"> i. Normale koronarkar (ingen stenose > 30%) ii. Mild koronarsykdom (stenose > 30%, men < 50%)
3. Ingen annen åpenbar klinisk årsak til akutt presentasjon av tilstanden

Tabell 3: Diagnostiske kriterier for MINOCA (6, 16).

3.3.1 Intrakoronare bildeteknikker

Selv for erfarne operatører kan det være vanskelig å vurdere grad av stenosering og den fysiologiske betydningen av disse. Undersøkelse av FFR, fraksjonert flow reserve, er den mest benyttede invasive metoden for å avklare om en stenose er hemodynamisk signifikant og om den skal behandles med PCI. Ved undersøkelse av FFR føres en trykkwire inn i kransarterien. Den måler trykkfall over stenosen i basalsituasjonen og under maksimal koronar vasodilatasjon med adenosin. Prinsippet for metoden er at under maksimal vasodilatasjon er den epikardiale stenosen den eneste flowbegrensende faktor. Trykkfall på 20% eller mer under maksimal vasodilatasjon ansees som diagnostisk for en fysiologisk betydningsfull stenose (14).

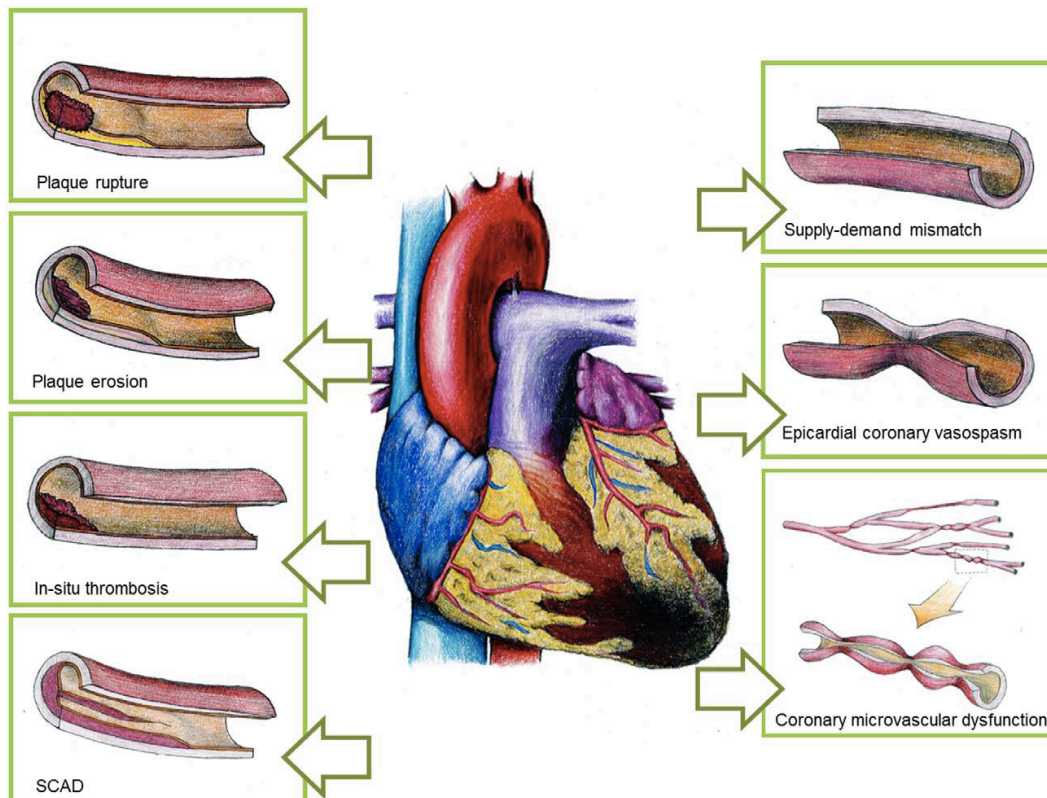
For å få en nærmere kartlegging kan intrakoronare bildeteknikker som intrakoronar ultralyd (IVUS) og optisk koherens tomografi (OCT) benyttes. Disse undersøkelsene anvendes ikke rutinemessig, men som tilleggsundersøkelser ved behov. IVUS kan benyttes for å avsløre aterosklerotiske forandringer som ikke kommer tydelig frem ved koronar angiografi. Undersøkelsen gjøres ved hjelp av tynne katetre som føres inn i koronararteriene på samme måte som en PCI-ballong, og slik får man ultralydopptak fra innsiden av koronararteriene. Ved OCT blir det benyttet infrarødt lys for å kunne fremstille koronararteries innside. Det føres også her inn et tynt kateter med et lyshode inn i åren. OCT kan gi svært detaljerte bilder av de indre vegglag og intima, men gir dårligere fremstilling av de dypere lagene av åreveggen (media og adventitia). Det er en god undersøkelse for å avsløre plakkruptur og intimarifter som ikke vises på angiografi (14, 17).

3.3.2 Bakenforliggende årsaker til MINOCA

Nedenfor presenteres kort teori om de bakenforliggende årsakene til MINOCA. Tabell 4 viser en liste med de ulike tilstandene. Figur 3 viser Tamis-Holland et al sin fremstilling av mulige bakenforliggende årsaker til MINOCA.

- Plakkforstyrrelser
- Koronararteriespasmer
- Mikrovaskulære dysfunksjon
- Koronar tromboembolisme
- Spontan koronararterie disseksjon (SCAD)
- Takotsubo kardiomyopati
- Myokarditt

Tabell 4: Ulike tilstander som kan gi MINOCA (6).



Figur 3: Tamis-Holland et al fremstilling av bakenforliggende årsaker til MINOCA (5)

Plakkforstyrrelser

Plakkforstyrrelser omfatter både plakkruptur og plakkerosjon. Lipidrike aterosklerotiske plakk har ofte en tynn fibrøs kappe som er sårbar for ruptur og kan lede til trombedannelse med påfølgende distal embolisering. På samme måte kan erosjon av endotelet som vender inn mot lumen trigge trombedannelse og embolisering (5). Både plakkruptur og erosjon kan opptre i områder som ser normale ut ved koronar angiografi eller som har en minimal grad av aterosklerose (18).

Koronararteriespasme

En koronar arteriespasme er definert som en intens vasokonstriksjon av en epikardiell arterie som resulterer i redusert blodstrøm i myokard. Disse forlengede vasospastiske episodene kan føre til MINOCA (5). Arteriespasmene oppstår som regel i et lokalisert segment i en epikardiell arterie, men noen ganger involverer den to eller flere segmenter i samme koronararterie eller i ulike koronararterier (2). Både endogene og eksogene stoffer kan trigge vasospastiske episoder. Under smerteanfallene vil man typisk kunne påvise EKG forandringer som normaliseres når anfallet er over. Man kan se ST-elevasjoner på grunn av fokal spasme i en epikardial koronararterie (14, 19). Patofysiologien er ikke fullstendig kartlagt.

Mikrovaskulær dysfunksjon

Det er de epikardielle koronarkarene som er tilgjengelige for revaskularisering og som enkelt kan visualiseres. Dette i motsetning til den koronare mikrosirkulasjonen som omfatter kar < 0.5 mm i diameter (5). Mikrovaskulær dysfunksjon, også referert til som angina pectoris med normale koronararterier vil oppstå i mikrosirkulasjonen, ikke i de epikardielle koronararteriene (5, 20).

Dette er en tilstand som må mistenkes når det foreligger klassiske anginasymptomer med typisk nitroglyserineffekt hos pasienter med angiografisk normale koronarkar. Endotelial dysfunksjon antas å være en sentral patofysiologisk mekanisme og fører til redusert koronar flowreserve (CFR) (14). Koronar flowreserve er en ratio som viser den koronare blodgjennomstrømningen under maksimal vasodilatasjon delt på den koronare blodgjennomstrømningen under hvile (21). Ved $CFR < 2$ hos pasienter med angiografisk normale koronarkar kan man stille diagnosen mikrovaskulær dysfunksjon. Likevel er rollen til mikrovaskulær dysfunksjon omdiskutert hos MINOCA pasienter, og diagnosen kan være vanskelig å stille. Risikofaktorene for

mikrovaskulær dysfunksjon er i stor grad de samme som for aterosklerotisk koronarsykdom (14).

Koronar tromboembolisme

Koronare tromber og embolier kan oppstå grunnet trombofili, som kan inndeles i en medfødt eller en ervervet tendens til å danne tromber. De medfødte tilstandene som er aktuelle hos MINOCA pasienter inkluderer faktor V Leiden mutasjon, protein C og protein S mangel (7). Leiden-mutasjon skyldes en punktmutasjon i genet som koder for koagulasjonsfaktor V, og fører til en økt risiko for tromboembolisme. Mutasjonen er vanlig, og forekommer hos omkring 5-10 % av den vestlige befolkning (22).

Ervervede tilstander inkluderer trombocytopenisk purpura (TTP), antifosfolipidsyndrom, heparinindusert trombocytopeni (HIT) og myeloproliferativ neoplasme. Tromber kan også dannes hos pasienter med atrieflimmer eller klaffesykdom som kan resultere i koronare embolier (18).

Spontan koronararteriedisseksjon (SCAD)

Spontan koronararteriedisseksjon rammer blodtilførselen til hjertet og er en årsak til akutt koronarsyndrom og plutselig hjertedød. Tilstanden er vanligst hos yngre til middelaldrende kvinner (5, 23). Spontan koronararteriedisseksjon fører til en obstruksjon av lumen. Et infarkt oppstår typisk når lumen i koronararterien obstrueres og komprimerer blodstrømmen til et segment av hjertet (18). Den eksakte mekanismen til SCAD er ikke fullstendig kartlagt, og den primære kilden til disseksjon (intima eller media) er fortsatt omdiskutert (5). SCAD er ikke alltid tydelig på koronar angiografi, og intrakoronare bildemodaliteter er ofte nødvendig for å sette diagnosen (5, 18). På bakgrunn av dette vil SCAD i disse tilfellene inkluderes som en årsak til MINOCA.

Takotsubo kardiomyopati

Takotsubo kardiomyopati er en tilstand som oppstår plutselig med anginalignende brystmerter, hvor venstre ventrikkels apeks og/eller midtre deler av ventrikkelen får en ballongform. Dette skyldes en regional systolisk dysfunksjon uten at det foreligger obstruktiv koronarsykdom ved angiografisk undersøkelse. Tilstanden sees hyppigst hos postmenopausale kvinner og er ofte forutgått av emosjonelt eller fysisk stress. Det har derfor også fått navnet «broken heart syndrome» eller «stressindusert kardiomyopati». Årsaksmekanismene er ikke klarlagt, men det

synes som om økt utslipp av katekolaminer og/eller økt følsomhet for disse spiller en rolle i tillegg til vasospasme både i koronararteriene og ikke minst mikrovaskulært. Tilstanden er ikke helt sjelden, og en regner med at ca. 2% av innleggelser for akutt koronarsyndrom skyldes Takotsubo (24). Diagnosen settes ofte ved hjelp av ultralyd (25).

Det kan være vanskelig å skille Takotsubo fra både AKS og myokarditt. Ofte er Troponin stigningen lavere hos pasienter med Takotsubo kardiomyopati enn hos pasienter med AKS. (18).

Myokarditt

Myokarditt kan ha en varierende klinisk presentasjon, inkludert en presentasjon som likner AKS. Den vanligste årsaken til myokarditt blant pasienter med MINOCA er viral, men det kan blant annet også være autoimmun, medikament induert og endokrint betinget (6). Blant de virale årsakene er adenovirus, parvovirus B19, humant herpesvirus 6 og coxsackievirus hyppigst (18). Initielle undersøkelser burde inkludere MR av hjertet (CMR), men gullstandard for diagnose er histologisk påvisning av inflammasjon i biopsi fra myokard (6, 26).

4.0 Resultat og diskusjon

Etter en gjennomgang av de valgte artiklene, har vi i denne oppgaven forsøkt å gi en fremstilling av kunnskapsforståelsen på MINOCA, med spesielt fokus på diagnostikk, utredning og behandling. Oppgaven vil forsøke å gi en sammenfattet oversikt over eksisterende litteratur på området. Emnet vi har valgt å skrive om er fortsatt under forskning og av den grunn er det også noe begrenset litteratur. Det er også få etablerte utredning- og behandlingsstrategier i klinikken ved mistanke om MINOCA. Ettersom de fleste artiklene er systematiske oversikter, bygger flere av artiklene på hverandre og resultatene har derfor mange likhetstrekk. For å unngå repetisjon har vi valgt å sammenslå resultat- og diskusjonsdelen.

4.1 Arbeidsdiagnosen MINOCA

Flere av artiklene påpeker at MINOCA bør brukes som en arbeidsdiagnose for å avklare den underliggende årsaken til den kliniske presentasjonen. Dette betyr at legen må revurdere og lete etter underliggende patofysiologi. Dette fordi MINOCA har svært mange ulike bakenforliggende mekanismer som årsak til det kliniske bildet (5, 6, 18, 27-29). Gjennomgående i alle artiklene er diagnosekriteriene. Det virker som det er bred enighet om hvilke kriterier som må oppfylles for at diagnosen MINOCA skal settes. Resultatene viser også at MINOCA ikke er tilstrekkelig anerkjent som en diagnose i klinikken (5, 6). Dette kan skyldes

manglende kunnskap, samt at MINOCA ikke har en egen ICD-kode. Selv om det finnes en ICD-10 kode for «andre hjerteinfarkt», så er ikke denne spesifikk for MINOCA. Det foreslås av Tamis-Holland et al at det bør opprettes en ICD kode slik at en kan få bedre oversikt over antall registrerte tilfeller (5). Dette vil også gjøre fremtidig forskning lettere og øke kunnskapen rundt MINOCA.

Myokardinfarkt uten koronarstenoser opptrer hos 1-13% av alle pasienter som klinisk presenterer med AKS (5, 6). Pasientene har ingen spesifikke kliniske kjennetegn som kan skille MINOCA fra AKS med obstruerte koronarkar (7). Pasienter som presenterer med MINOCA er ofte yngre enn de med obstruktiv karsykdom. I motsetning til AKS med obstruktive koronarkar hvor menn er overrepresentert, er det en jevnere kjønnsfordeling hos MINOCA pasienter. Likevel har kvinner som presenterer med mistenkt AKS dobbelt så høy sannsynlighet for å ha MINOCA sammenlignet med menn (5-7). Behandler bør derfor være mer bevisst på den yngre pasientgruppen som presenterer med AKS. Videre bør behandler også være ekstra oppmerksom på kvinnelige pasienter. Et annet viktig poeng er at pasienten kan presentere seg uten typisk klinikk på hjerteinfarkt og dermed oversees.

Tabell 5 hentet fra Pasupathy et al (2015) (7) viser kardiovaskulære risikofaktorer hos MINOCA pasienter og pasienter med obstruerte koronarkar. Som tabell 5 viser er det mindre sannsynlig at MINOCA pasienter har hyperlipidemi, i motsetning til pasienter med obstruerte koronarkar. Andre kardiovaskulære risikofaktorer som hypertensjon, diabetes mellitus, røyking og hereditet, var nokså likt hos begge pasientgrupper (7). Dette kan indikere at forebyggende tiltak som livsstilintervensjoner som vektnedgang og røykeslutt kan være effektivt også hos MINOCA pasienter. Videre bør også behandling av diabetes mellitus og hypertensjon optimaliseres.

Risk Factors	Comparative Studies			
	MI-CAD % (95% CI)	MINOCA % (95% CI)	Mean difference/OR (95% CI) & P Value	All MINOCA Studies
Age	61.3 (52.2, 70.4)	58.8 (51.6, 66.1)	4.1 (2.9, 5.4) $P < 0.001$	54.7 (50.5, 58.7)
Women	24% (19%, 30%)	43% (35%, 51%)	2.1 (1.7, 2.7) $P < 0.001$	40% (33%, 46%)
Hyperlipidemia	32% (15%, 48%)	21% (6%, 35%)	0.6 (0.5, 0.7) $P < 0.001$	33% (25%, 41%)
Hypertension	45% (30%, 59%)	52% (41%, 62%)	1.3 (0.9, 1.9) $P = 0.183$	44% (38%, 50%)
Diabetes mellitus	22% (14%, 29%)	15% (9%, 20%)	0.8 (0.5, 1.3) $P = 0.333$	13% (11%, 16%)
Smoking	39% (26%, 52%)	42% (33%, 51%)	1.1 (0.7, 1.5) $P = 0.785$	42% (36%, 48%)
Family history	27% (10%, 43%)	21% (5%, 38%)	1.0 (0.7, 1.3) $P = 0.794$	28% (17%, 39%)

Tabell 5: Kardiovaskulære risikofaktorer hos pasienter med MINOCA eller koronarsykdom. Hentet fra Pasupathy (2015) (7).

Tamis-Holland et al (5) gjennomførte i 2019 en omfattende, systematisk gjennomgang av studier på MINOCA. Her så de blant annet på diagnostisering, vansker tilknyttet diagnosen, potensielle årsaker og behandling. Her understreker forfatterne at diagnostiseringen av MINOCA bør ta utgangspunkt i at den kliniske presentasjonen har en iskemisk årsak. Samtidig er det avgjørende å utelukke andre årsaker i vurderingen av pasienter med mistenkt MINOCA (5, 19, 29).

Tamis-Holland et al videreutviklet derfor diagnostiske kriterier fra Agewall et al (6). Tabell 3 viser disse kriteriene. Pasientene må først oppfylle kriteriene for akutt AKS jf. med *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* (2). Et av punktene er nyoppståtte EKG-forandringer, og her påpeker Tamis-Holland et al at pasienter med MINOCA kan presentere med eller uten ST-elevasjon på EKG. Det er mindre sannsynlig at en finner ST avvik, samt at det er lavere grad av troponinstigning sammenlignet med AKS pasienter med signifikante koronarstenoser (5). Det kan være problematisk å benytte troponin som biomarkør da en forhøyet verdi sees ved en rekke tilstander som sepsis, lungeemboli og nyresvikt (5, 6, 27). Se

tabell 2. Det vil si at økning i troponin ikke er det samme som hjerteinfarkt, da biomarkøren ikke er sykdomsspesifikk, men organspesifikk (6). Av denne grunn kan fokus på forhøyede troponin verdier som kriterium for AKS kan representere et problem. Det er også visse begrensinger med hensyn til tidsaspektet for troponiner hvor det er den karakteristiske «rise and fall» som kjennetegner AKS. Det er viktig å utelukke andre aktuelle differensialdiagnoser som lungeemboli grunnet potensielt fatalt utfall, men også fordi tilstanden lett kan behandles. En negativ D-dimer vil med høy sannsynlighet utelukke lungeemboli (27).

Videre må koronar angiografi gjennomføres for å utelukke obstruktiv koronarsykdom, og fastsette MINOCA diagnosen. For å sette diagnosen må pasienten ha <50% stenose i koronarkarene på angiografi (5, 25, 27, 30). Det understrekes i flere av artiklene at angiografi er maskin- og operatørvhengig, og bør derfor gjennomgå to ganger for å forsøke å sikre fravær av obstruktiv karsykdom (5, 6). Undersøkelsen gir dermed rom for subjektive tolkninger, og kan føre til at både tilstander og stenoser oversees. Dette understreker viktigheten av å gjennomgå undersøkelsen flere ganger hvis man ikke finner signifikante stenoser slik at en ikke overser tilfeller og pasienter får dårligere behandling.

Både Tamis-Holland et al og Agewall et al inndeler pasientene i tre grupper: 1) pasienter uten stenose, 2) pasienter med stenose <30% og 3) pasienter med stenoser $\geq 30\%$, men <50% (5, 6). Det er hensiktsmessig å kategorisere pasientene på denne måten fordi pasienter med høyere stenosegrad har vist seg å ha dårligere prognose (5). Videre har det også vist seg at pasienter med normal koronar angiografi likevel kan ha stenose påvist ved bruk av intrakoronare bildeundersøkelser (6). Pasupathy et al (2016) har ikke inndelt pasienter i disse tre gruppene. Artikkelen påpeker likevel at diagnosen MINOCA skal gis til pasienter som presenterer med AKS, men som på koronar angiografi ikke har obstruktive koronarkar (27). Diagnosen MINOCA kan definisjonsmessig derfor ikke settes uten at koronar angiografi er utført (5, 6, 18, 20, 25, 27, 30, 31).

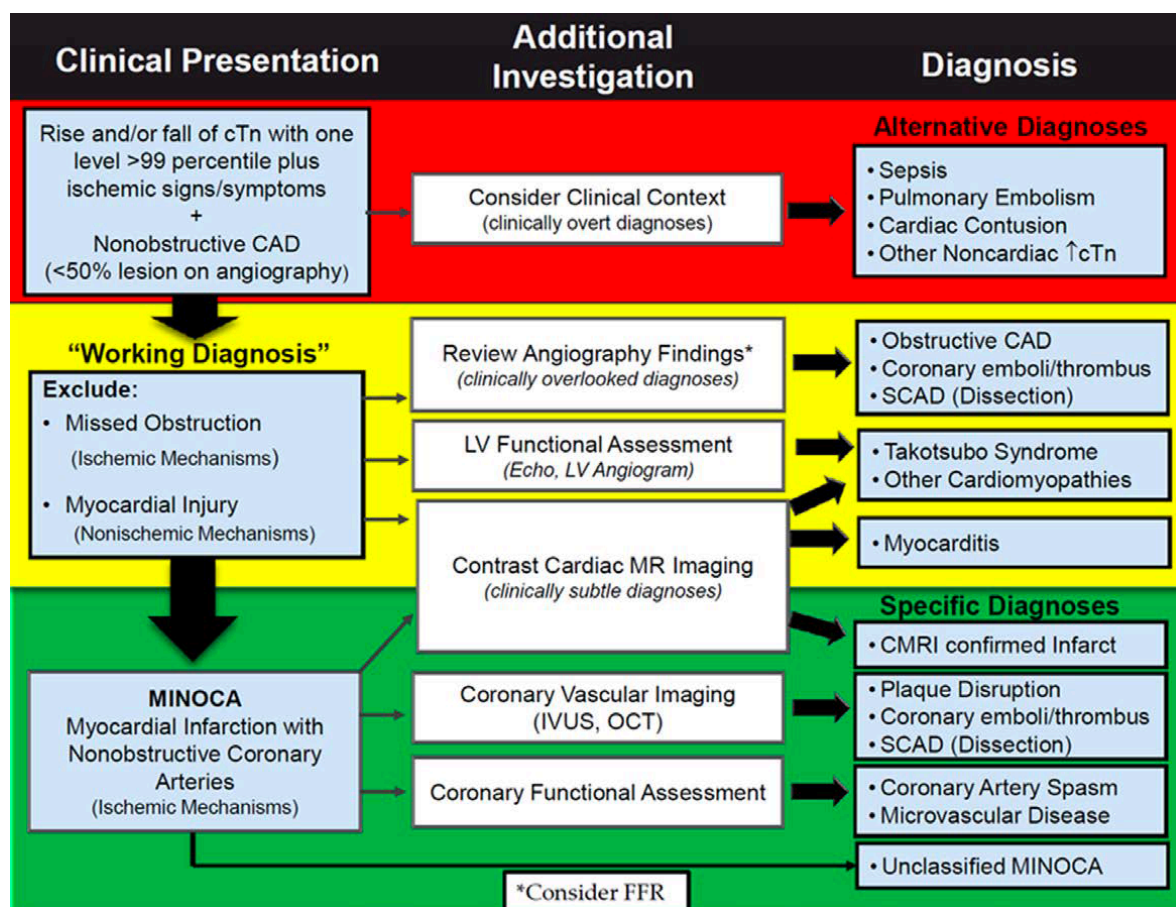
4.2 Utredning

For å kunne diagnostisere og utrede MINOCA presenterte artiklene ulike algoritmer. Algoritmene hadde alle som hensikt å lede behandler i prosessen fra mistenkt til bekreftet diagnose. Algoritmene hadde mange likhetstrekk. De startet alle med koronar angiografi som første bildediagnostiske verktøy. Veien videre og valg av bildediagnostiske verktøy varierte både mellom artiklene og innad i artiklene avhengig av mistenkt bakenforliggende årsak. Det

var likevel gjennomgående konsensus vedrørende alternative verktøy, tross at rekkefølgen ikke var helt lik.

Det er viktig å understreke at AKS med obstruksjon av koronarkar alltid skal utelukkes først, da det finnes svært god behandling for dette (6). Når dette er bekreftet må det være etablerte utredning- og behandlingsalgoritmer på sykehuset slik at pasienter med normale eller tilnærmet normale koronararterier ikke oversees. Algoritmens mål må være at pasienten blir utredet nøyaktig og systematisk slik at årsaken til MINOCA identifiseres. Utfordringen med pasienter som presenterer med normale eller tilnærmet normale koronarkar er at de kan bli feiltolket som ikke-kardielle pasienter. Dette kan føre til at pasientgruppen oversees, som igjen kan forverre utfallet og prognosen.

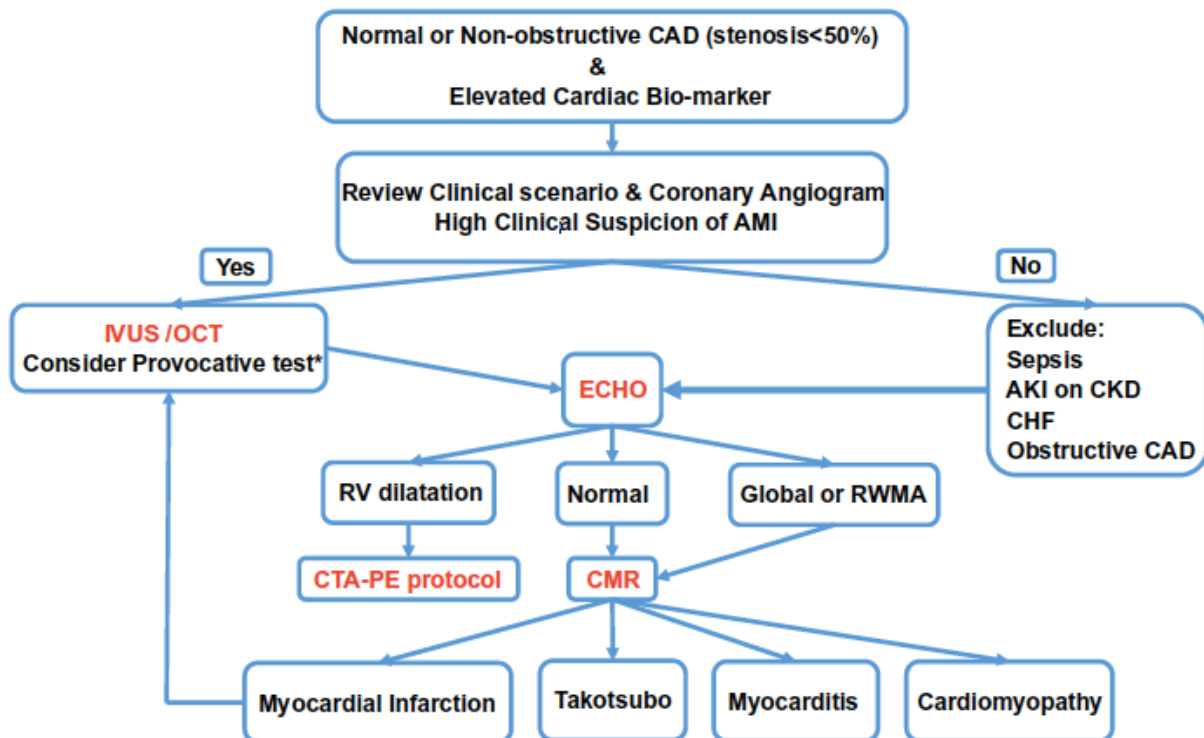
Tamis Holland et al utarbeidet en klinisk algoritme for utredning ved mistanke om MINOCA. Se figur 4. Algoritmen er inndelt i tre steg som tar for seg undersøkelser og alternative diagnoser som må vurderes underveis i utredningen (5).



Figur 4: Klinisk algoritme for utredning av MINOCA hentet fra Tamis-Holland et al (5).

Først må andre diagnoser som lungeemboli og sepsis utelukkes. Når diagnosen MINOCA er mistenkt bør behandler som nevnt igjen revurdere angiografi for å være sikker på at en mulig obstruksjon ikke er oversett. Andre differensial diagnoser må også utelukkes gjennom andre undersøkelser (5). Disse undersøkelsene inkluderer ekkokardiografi og CMR. CMR er et nyttig verktøy å anvende ved mistanke om MINOCA fordi det ikke bare gir innsikt i potensielle årsaker, men det kan også påvise myokarditt, Takotsubo og andre kardiomyopier, samt bekrefte hjerteinfarkt (5, 6, 25). Tamis-Holland et al påpeker at CMR ikke er tilgjengelig på alle sykehus, og det er derfor ikke hensiktsmessig å anbefale CMR som et essensielt steg for å sette diagnosen MINOCA (5).

Ekkokardiografi er et nyttig verktøy som gir informasjon om mulig etiologi, men den gir ikke et like detaljert bilde som CMR. Pasupathy et al (2016) mener ekkokardiografi gir dårligere bildekvalitet og kan gjøre det vanskeligere å oppdage enkelte tilstander som Takotsubo (27). Likevel er det verdt å merke seg at ekkokardiografi kan være et nyttig verktøy for å få informasjon om potensielle bakenforliggende årsaker og oftest kan man diagnostisere Takotsubo på ekkokardiografi. Det er også standard med ekkokardiografi etter gjennomgått AKS (8), og det er undersøkelse som er lett tilgjengelig på de fleste sykehus. Talebi et al har utarbeidet forslag til en bildediagnostisk algoritme for utredningen av MINOCA. Figur 5 viser denne (25).



Figur 5: Foreslått algoritme for bildeutredning av MINOCA (25).

Etter hvert som det er gjort ulike radiologiske undersøkelser og aktuelle differensial diagnoser er utelukket, kan man vurdere andre bildemodaliteter. Under koronar angiografi kan en utføre intrakoronare bildeundersøkelser som IVUS og OCT dersom de er tilgjengelige (5, 25). OCT er særlig nyttig for å kunne vurdere plakkerosjon, da disse ikke kan sees ved bruk av IVUS. OCT er også optimalt for å se tromber. Førstevalget ved mistanke om SCAD er angiografi, men OCT og IVUS kan også benyttes dersom SCAD ikke er åpenbar på angiografi. OCT og IVUS kan vise tilstedeværelse og utbredelse av SCAD, og IVUS er særlig nyttig for å påvise plakkruptur (25). På lik linje med koronar angiografi avhenger også disse bildemodalitetene av maskin og operatør (2,3). Det er heller ikke rutinemessig å gjennomføre disse undersøkelsene, men må vurderes individuelt hos hver pasient. Et problem tilknyttet dette kan være at tilfeller ikke fanges opp dersom de ikke tas i bruk.

Tamis-Holland et al foreslår måling av fraksjonert flow reserve (FFR) for å avgjøre den fysiologiske betydningen av en koronarstenose hos MINOCA pasienter med moderate stenoser. Tross at pasientene ikke har signifikante stenoser på angiografi kan moderate stenoser opptre som signifikante ved testing av FFR (5). Dersom FFR anvendes foreslås det at kun pasienter med $FFR > 0.80$ blir inkludert under diagnosen MINOCA. FFR på 0.80 betyr at en gitt stenose forårsaker 20% fall i blodtrykk (5, 20). Dette er likevel ikke en undersøkelse som anbefales ved alle hjerteinfarkter, men den foreslås anvendt dersom man er i tvil på betydningen av moderate stenoser. Dette reiser spørsmål om hvor mange funksjonelle stenoser som blir oversett, og dermed også hvor mange pasienter som ikke blir behandlet fordi det antas at de moderate stenosene er uten betydning. Problemet virker å være å få gjennomført FFR måling, og dermed fange opp denne gruppen pasienter. Etersom behandling til pasienter med obstruerte koronarkar er veletablert er det hensiktsmessig å kartlegge disse pasientene. Fremtidig forskning bør fokusere på å fastslå hvor mange pasienter med MINOCA som har funksjonelt signifikante stenoser og vurdere å implementere rutinebruk av FFR målinger (5).

Pasupathy et al (2015) understreker at CMR kan oppdage hypertrofiske, dilaterte og Takotsubo kardiomyopier. For disse tilstandene er det etablerte behandlingsregimer, og de er derfor viktige å oppdage (7). Myokarditt kan også diagnostiseres ved hjelp av CMR, selv om biopsi av myokard er gullstandard. Myokarditt er den hyppigste abnormaliteten som oppdages hos MINOCA pasienter på CMR (27). CMR gir en detaljert oversikt over kardiovaskulære strukturer, funksjon og den gir også en god vurdering på graden av myokardskade. Det er dog av betydning når CMR tas i prosessen og hvor stort infarkt er. Fravær av nekrose på CMR

ekskluderer ikke MINOCA, men kan skyldes at CMR er tatt for tidlig i forløpet eller at infarkt er for lite (25).

Flere av artiklene foreslår at CMR bør benyttes for å finne ut årsaken til MINOCA, og at det er den viktigste bildeteknikken for denne pasientgruppen (5-7, 18, 25). Når AKS med obstruktive koronarkar er utelukket og man fremdeles, etter komplementerende undersøkelser som beskrevet, ikke vet hva diagnosen er bør det tas en CMR. Reynolds et al (32) publiserte i 2020 en prospektiv observasjonsstudie som undersøkte bruken av OCT og CMR hos kvinnelige MINOCA pasienter. Studien viser at CMR alene gav diagnosen i 74.1% av tilfellene, mens kombinasjonen OCT og CMR identifiserte den bakenforliggende mekanismen i 84.5% av tilfellene. Bildemodalitetene OCT og CMR fremheves som en god kombinasjon for å avsløre bakenforliggende årsaker til MINOCA (32). Dette er en svært høy prosentandel, og selv om studien kun inkluderte kvinner gir den en solid pekepinn på at CMR og OCT bør etableres som rutinemessige verktøy for å sette diagnosen MINOCA. For å styrke denne antagelsen bør det gjennomføres flere studier med et større antall pasienter, hvor både menn og kvinner er inkludert. Når det gjelder bruk av CMR, så er ikke CMR tilgjengelig på alle sykehus. Dette kan lede til forskjeller i utredningen av pasientene. Pasienter som ikke får anledning til å bli undersøkt ved hjelp av CMR, kan miste muligheten til å fange opp korrekt bakenforliggende årsak og behandling.

Abnormaliteter i koronar vasomotorikk er en annen viktig årsak til myokardiskemi hos pasienter med MINOCA (5, 6). En stor andel av pasientene tester positivt ved provokasjon av koronare spasmer (6, 20, 25). Hos de pasientene hvor man ikke finner en klar underliggende årsak, kan det benyttes provokasjonstester for å vurdere om pasienten har epikardielle eller mikrovaskulære spasmer. Provokasjonstesten vil typisk gjennomføres en stund etter den akutte hendelsen og ved spesialiserte behandlingssentre. Dette for å kunne vurdere om koronare spasmer er årsaken til MINOCA (20, 25). Det har vært omdiskutert hvilken risiko slik testing representerer for pasientene (27), men nyere forskning viser at provokasjonstesting med Acetylkolin og Ergonovin er trygt for pasientene (20). Et annet viktig poeng er tidspunktet for når provokasjonstesten skal utføres (20, 25). Ettersom det anbefales å utføre provokasjonstesten en stund etter den akutte hendelsen, kan dette føre til forsinket diagnose og behandlingsstart. Det kan også være en utfordring at ikke alle sykehus tilbyr provokasjonstesting.

Siden MINOCA er en samlebetegnelse på flere komplekse diagnoser er det vanskelig å foreslå én felles tilnærming. Da det ikke eksisterer etablerte algoritmer i klinisk praksis for hvilke undersøkelser som skal gjøres først blir det opptil behandler å vurdere aktuell utredning ut fra sykehistorie og funn. I tabell 6 viser Pasupathy et al (27) forslag til diagnostiske undersøkelser hos MINOCA pasienter avhengig av hva behandler mistenker.

Table. Diagnostic Considerations in the Evaluation of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA)	
Clinical disorder	Diagnostic investigation
Non-cardiac disorders	
Renal impairment	Serum creatinine
Pulmonary embolism	CTPA or ventilation/perfusion imaging
Cardiac disorders	
Myocardial disorders	
Cardiomyopathy (takotsubo, dilated, hypertrophic)	Left ventriculography, Echo, CMR
Myocarditis	CRP, CMR, EMB
Myocardial trauma or injury	History (trauma, chemotherapy), CMR
Tachyarrhythmia-induced infarct	Arrhythmia monitoring
Coronary disorders	
Concealed coronary dissection (aortic dissection involving valve, spontaneous coronary dissection)	Echo, CT angiogram
Sympathomimetic-induced spasm	Drug screen (eg, cocaine)
Epicardial coronary spasm	ACh provocation testing
Microvascular spasm	ACh provocation testing
Microvascular dysfunction	Coronary flow reserve
Coronary slow-flow phenomenon	TIMI frame count
Plaque disruption/coronary thrombus	Intravascular ultrasound
Coronary emboli	Echo (left ventricular or valvular thrombus)
Thrombotic disorders	
Factor V Leiden	Thrombophilia disorder screen
Protein C & S deficiency	

Tabell 6: Forslag til diagnostiske undersøkelser. Hentet fra Pasupathy et al (27).

4.3 Behandling av MINOCA pasienter

Ettersom resultatene viser ulikheter med hensyn til hva som oppfattes som mulige bakenforliggende årsaker, er det også naturlig at det forekommer forskjeller i behandlingen av pasientene. Nedenfor har vi forsøkt å oppsummere behandlingsalternativer rettet mot den bakenforliggende årsak. Behandlingen av AKS med obstruerte koronarkar er veletablert, noe som står i kontrast til MINOCA som har begrensede evidensbaserte behandlingsalternativer. Grunnmuren i behandlingen av AKS med obstruerte koronarkar er revaskularisering, men dette er ikke et alternativ hos pasienter med MINOCA som ikke har signifikante stenoser. En andel

av MINOCA pasientene kan kreve akuttbehandling grunnet blant annet arytmier og kardiogent sjokk. Akuttbehandling må derfor prioriteres før årsakspesifikk behandling initieres (5).

Plakkforstyrrelser

Plakkforstyrrelser er en relativt vanlig årsak til MINOCA, og omfatter blant annet plakkruptur og plakkerosjon (5, 6). Disse kategoriseres som type 1 infarkt, til tross for at det ikke alltid sees en trombe. Det er estimert at MINOCA omfatter 5-20% av alle type 1 hjerteinfarkter (18). Årsaken til at disse mekanismene faller under MINOCA er fordi angiografi ofte kan ha vansker med å fange opp plakkruptur og erosjoner (5). Ved å anvende IVUS og OCT kan disse lettere fanges opp, da studier har identifisert plakkruptur og plakkerosjon hos over 40% av pasientene med MINOCA ved hjelp av disse modalitetene (18).

MINOCA med plakkforstyrrelser er på lik linje med AKS med obstruerte kar assosiert med risiko for nye kardiovaskulære hendelser over tid. Det foreslås derfor å anvende ulike kardioprotektive behandlinger slik som platehemming, statiner, ACE-hemmere, ARB og betablokkere (5, 7). For pasienter med mistenkt eller bekreftet plakkforstyrrelser anbefales dobbel platehemming i ett år, etterfulgt av enkel platehemming livet ut. Behandling med statiner er også anbefalt til tross for minimal aterosklerose (18). Dette bør likevel vurderes individuelt hos pasienter med MINOCA, da den aterosklerotiske byrden hos pasientene er minimal eller liten. Årsaken til aterosklerose må også behandles, eksempelvis hypertensjon, røyking, diabetes mellitus og hyperlipidemi (5).

Etttersom MINOCA og AKS med obstruerte koronarkar har nokså like kardiovaskulære risikofaktorer (tabell 5) kan nok i flere tilfeller være aktuelt å råde pasientene å ta samme forhåndsregler som de med obstruerte koronarkar. Eksempel på slike forebyggende tiltak kan være røykeslutt, vektnedgang og økt mosjon. Dette er faktorer som kan bidra til redusert blodtrykk samt bedring av diabetes mellitus.

Koronar arteriespasme

Koronare vasospasmer er en viktig potensiell bakenforliggende årsak til MINOCA som kan behandles med kalsiumkanalblokkere, da disse virker vasodilaterende (5, 18, 27). Selv om nitrater fungerer godt på spasmene, så er langtidsvirkningene mindre klare, muligens på grunn av utvikling av nitrattoleranse (5, 18). Implanterbare hjertedefibrillatorer kan også i enkelte tilfeller være nødvendig hos pasienter med høy risiko for spasmerelatert hjertestans (6, 18). Det

er usikkert hvor stor andel av pasientene med MINOCA som har koronar arteriespasme som bakenforliggende årsak. Pasupathy et al (2015) viser at arteriespasme er en viktig underliggende årsak, hvorav 27% av pasientene tester positivt ved provokasjonstest (7). Montone et al (2018) forklarer at koronare arteriespasmer ble diagnostisert i 46% av MINOCA tilfellene (20). Studiene har sprikende prevalens. I følge Pasupathy et al (2015) skyldes dette at studiedesignet har vært ulikt, samt at det har vært benyttet ulike typer agens til provokasjonstesten. Ergonovin brukes mindre enn Acetylkolin, som nå har blitt det foretrukne agens for provokasjonstesting (7). Til tross for disse forskjellene, er det svært viktig at koronare spasmer ikke oversees som en potensiell årsak til MINOCA ettersom det oppstår hyppig. Bruk av kalsiumkanalblokkere er dessuten en svært effektiv behandling, og vil kunne føre til økt overlevelse hos denne pasientgruppen. Kalsiumkanalblokkere har særlig vist seg å være effektive som forebyggende behandling mot nye kardiovaskulære spasmer (6). På bakgrunn av dette bør behandler være særlig oppmerksom på denne pasientgruppen ettersom behandling med kalsiumkanalblokkere er lett tilgjengelig, effektiv og tilknyttet mange fordeler.

Mikrovaskulær dysfunksjon

Mikrovaskulær dysfunksjon kan potensielt bidra til MINOCA med iskemi i myokard, men problemet virker å være det å identifisere hvilken rolle den mikrovaskulære dysfunksjonen har. Enten om dysfunksjonen er årsaken til AKS eller en konsekvens av den. Siden man ikke har klart å kartlegge hvilken rolle mikrovaskulær dysfunksjon har hos MINOCA pasienter er det også begrenset med behandling å tilby. Det er også begrenset litteratur vedrørende effektiv behandling av tilstanden. Revaskularisering er ikke et alternativ grunnet mikrosirkulasjonens anatomi. Medikamenter som virker vasodilaterende er mindre effektive på mikrosirkulasjonen enn på større epikardielle kar. Likevel har kalsiumkanalblokkere og betablokkere, som ofte brukes ved angina, vist seg å være effektive. Nitrater har vist seg å være mindre effektive. I tillegg har utradisjonelle medikamenter som aminofyllin, alfablokker og L-arginin brukt mot angina vist å forbedre endotel funksjon. Dipyridamol har vist seg å fremme mikrovaskulær vasodilatasjon (5). Siden det er begrenset kunnskap om denne årsaken til MINOCA må det gjennomføres mer forskning som kan klargjøre den patofysiologiske rollen og potensielle behandlingsregimer til mikrovaskulær dysfunksjon.

Koronar tromboembolisme

Både tromber og embolier kan være bakenforliggende årsaker hos MINOCA pasienter (5, 6). Screening for trombofili er et alternativ ettersom studier har vist at opptil 14% av MINOCA

pasientene har trombofili abnormaliteter (27). Koronare tromber eller embolier resulterer i MINOCA dersom de involverer mikrosirkulasjonen, eller dersom partiell nedbryting av en epikardiell trombe resulterer i ikke-obstruktiv angiografisk sykdom (5). Tamis-Holland et al foreslår at det må gjøres en vurdering om disse pasientene burde ha livslang behandling med antikoagulasjon eller platehemmere (5). Pasupathy et al (2016) mener det er uklart hvilken rolle trombofili har hos MINOCA pasienter, og dermed også vurderingen om antikoagulasjon er nødvendig (27). Likevel er det visse tilstander som krever tilleggsbehandling, blant annet TTP og HIT. Det bør vurderes om disse skal henvises til hematolog (5).

Ettersom enkelte medfødte trombofili tilstander forekommer relativt hyppig vil det være av interesse å kjenne til hvilken rolle hyperkoagulabiliteten har i forhold til å bli rammet av MINOCA. Dersom trombofili spiller en rolle er tilstandene viktige å fange opp, siden en har behandling å tilby. På den andre siden kan det hende at trombofili har liten eller ingen betydning i forhold til MINOCA. Det kan være problematisk å bli diagnostisert med en tilstand som ikke nødvendigvis får implikasjoner. Videre kan det også være problematisk å iverksette behandling da antikoagulasjon og platehemming har en betydelig bivirkningsprofil.

Spontan koronar arteriedisseksjon

Spontan koronar arteriedisseksjon (SCAD) er en annen mulig årsak til MINOCA som forekommer relativt sjeldent. Hovedsakelig skal denne tilstanden mistenkes hos yngre kvinner som presenterer med AKS. Når det gjelder behandling av pasientgruppen anbefaler noen av artiklene en konservativ tilnærming (6, 18). Vanligvis vil SCAD tilhele spontant, og revaskularisering i akutfasen er assosiert med store komplikasjoner (5). Når det gjelder medikamentell behandling, så behandles pasientene normalt med betablokkere og enkel platehemming, tross mangel på evidens (5, 18). Tamis-Holland et al forklarer at riften i intima kan virke protrombotisk og derfor kan behandling med platehemming være nyttig (5). Som resultatene viser foreslås det ulike behandlingstilnærminger. Dette vil følgelig gi variasjon i hvordan disse pasientene håndteres og behandles.

Takotsubo kardiomyopati

Takotsubo kardiomyopati kan presentere som AKS uten obstruktive koronarkar på angiografi, og regnes av flere som en bakenforliggende årsak til MINOCA (18, 27-29). Diagnosen avhenger hovedsakelig av ekkokardiografi, ventrikulografi og CMR (28). Selv om flere mekanismer for tilstanden har vært foreslått, er årsakene til Takotsubo fortsatt omdiskutert. Dette vanskeliggjør behandlingsregimer. Scalone et al påpeker at det mangler randomiserte

studier som definerer optimal behandling for disse pasientene. Det finnes ulike empiriske behandlingsstrategier som kan vurderes individuelt (18).

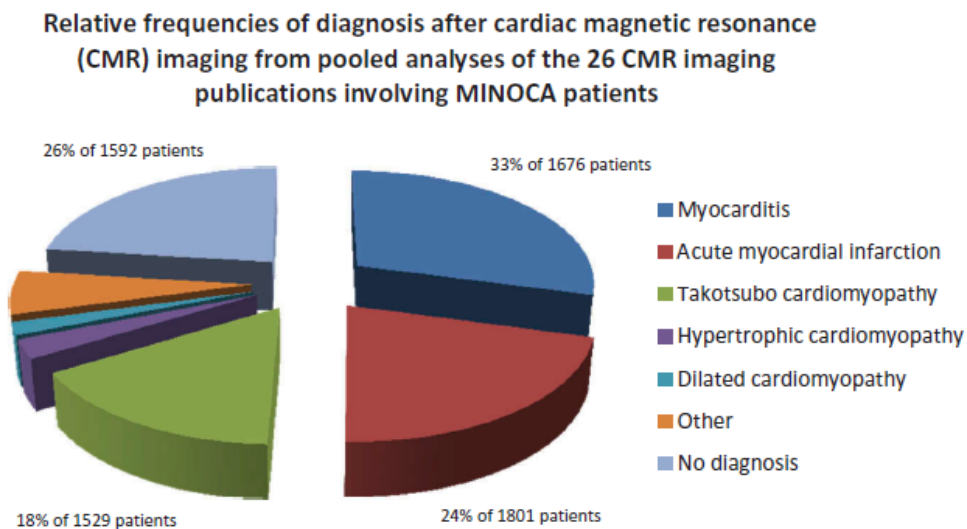
Pasupathy et al (2016) har inndelt potensielle bakenforliggende årsaker til MINOCA i kardielle og ikke-kardielle. Av de kardielle årsakene omfattes blant annet myokarditt og kardiomyopati, inkludert Takotsubo (27). Disse tilstandene har ikke-iskemiske mekanismer som ligger til grunn for den kliniske presentasjonen (28). Tamis-Holland et al avgrensner de bakenforliggende årsakene til MINOCA til og kun omfatte iskemiske mekanismer. Derfor er ikke Takotsubo kardiomyopati eller myokarditt inkludert som bakenforliggende årsak til MINOCA (5). Abdu et al forklarer at det er omdiskutert om Takotsubo og myokarditt faktisk representerer bakenforliggende årsaker til MINOCA eller ikke, men at det likevel er det viktig å vurdere ikke-iskemiske årsaker til den kliniske presentasjonen når etiologien er uklar (28).

Som resultatene viser er det uenighet om Takotsubo kardiomyopati og myokarditt skal inkluderes som årsaker til MINOCA eller ikke. De fleste artiklene mente at disse tilstandene var potensielle bakenforliggende årsaker (6, 7, 18, 25, 27, 28). Dette i motsetning til Tamis-Holland et al som hverken inkluderte Takotsubo kardiomyopati eller myokarditt (5). Ettersom definisjonen av akutt koronarsyndrom baserer seg på internasjonale retningslinjer, er det naturlig at dersom retningslinjene for diagnostiske kriterier endrer seg, så kan også dette påvirke hvilke underliggende årsaker som inkluderes. Når det gjelder Takotsubo kardiomyopati ble ikke tilstanden omfattet som en årsak til MINOCA av Tamis-Holland et al på grunn av at *The Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* (2) ikke kategoriserer Takotsubo som et type infarkt. Likevel påpekes det at selv om Takotsubo faller utenfor diagnosekriteriene, så kan tilstanden imitere MINOCA, og det er derfor viktig å utelukke denne tilstanden (5).

Myokarditt

Det er anslått at 1/3 av pasienter med MINOCA har myokarditt som bakenforliggende årsak (6, 7, 18, 29, 30). Det er som nevnt den hyppigste abnormaliteten som oppdages på CMR hos MINOCA pasienter (7, 27). Figur 6 viser den relative frekvensen av diagnoser som er funnet på CMR hos MINOCA pasienter. Hos pasienter med en klassisk presentasjon av myokarditt burde diagnosen settes før eller under koronar angiografi. I mange tilfeller vil ikke diagnosen være åpenbar, og da burde arbeidsdiagnosen MINOCA anvendes inntil ytterligere tester er gjennomført (6, 18). Dersom tilgjengelig burde CMR anvendes da det er et nyttig verktøy for å

diagnostisere myokarditt, samt biopsi om mulig (6, 30). Som oftest er ekkokardiografi lettere tilgjengelig enn CMR, men ultralyd er ikke like spesifikk som til å fange opp myokarditt.



Figur 6: CMR funn hos MINOCA pasienter. Resultater hentet fra Pasupathy (7).

Pasupathy et al (2015) forklarer at en konservativ tilnærming til behandlingen er det beste alternativet (29). Ettersom myokarditt kan ha ulike etiologi avhenger behandling av denne. Det er blant annet vist at det ikke finnes en effektiv behandling for myokarditt forårsaket av parvovirus B19 (18). Scalone et al og Niccoli et al foreslår at myokarditt som imiterer AKS hvor det blir påvist venstre ventrikkel dysfunksjon, bør behandles med betablokkere og ACE hemmere (18, 30). Som resultatene viser er det ikke felles konsensus om hvordan pasientene skal håndteres, dette gjør det vanskelig å fastsette én felles behandling.

Som nevnt er det bred enighet om at myokarditt oppdages relativt hyppig hos pasienter med MINOCA, og dermed kan det være uheldig å utelukke myokarditt som potensiell bakenforliggende årsak, da dette kan føre til at myokarditt ikke diagnostiseres (6, 18, 25, 27-30).

I følge *Fourth universal definition of myocardial infarction* (2) skiller man mellom hjerteinfarkt og myokardskade. MINOCA defineres som en type hjerteinfarkt, mens Takotsubo kardiomyopati og myokarditt defineres som myokardskade. Både Takotsubo kardiomyopati og myokarditt blir oftest inkludert i MINOCA. Begge disse tilstandene kan forårsake iskemisk skade i myokard, men skaden på myocytene kan som nevnt også være

forårsaket av ikke-iskemiske mekanismer. Av den grunn kan det diskuteres hvorvidt de ikke-iskemiske mekanismene bør inkluderes eller ei. Under angiografi hos en pasient med mistenkt hjerteinfarkt, hvor en ikke finner stenoser, settes arbeidsdiagnosen MINOCA. Ved videre undersøkelser som ekkokardiografi og CMR kan en likevel identifisere Takotsubo kardiomyopati og myokarditt slik at diagnosen endres. Av denne grunn burde Takotsubo kardiomyopati og myokarditt inkluderes som årsaker til MINOCA. På denne måten tar man utgangspunkt i at MINOCA er en arbeidsdiagnose i søken etter bakenforliggende årsak, og derfor bør man inkludere både iskemiske og ikke-iskemiske mekanismer. Økende kunnskap og forskning på MINOCA kan kanskje gi svar på om en bør begrense MINOCA til og kun omhandle iskemiske årsaker til myokardskade. I så tilfelle er ikke takotsubo kardiomyopati og myokarditt åpenbare årsaker til MINOCA.

MINOCA med ukjent etiologi

Det er ikke alltid åpenbart hva den bakenforliggende årsaken til MINOCA er (5, 6). CMR påpekes som det viktigste bildediagnostiske verktøyet hos MINOCA pasienter fordi det gir mulig innsikt i potensielle årsaker, samtidig som diagnosen AKS kan bekreftes. Det er ikke alltid CMR påviser patologi hos pasienter med MINOCA. Når CMR er normal og ikke avslører mekanismen bak MINOCA, oppstår det flere dilemmaer for behandler. Flere av de nevnte potensielle årsakene kan fortsatt være bakenforliggende, selv om CMR er normal. Behandleren bør da gjennomføre en ny gjennomgang av undersøkelser utført og revurdere tidligere ekskluderte årsaker. Dersom intravaskulære bildemodaliteter ikke har vært anvendt, burde disse vurderes her. Det samme gjelder provokasjonstesting (5, 18).

4.4 Sekundær profylakse av MINOCA

MINOCA pasienter har en økt risiko for død og alvorlig hendelser etter den akutte hendelsen, likevel finnes det ingen studier som vurderer sekundær profylakse for MINOCA pasienter (16). Det finnes ingen etablerte retningslinjer vedrørende sekundær profylakse for MINOCA pasienter. Den viktigste årsaken til dette er at tilstanden har så mange ulike bakenforliggende årsaker. Det blir derfor ikke mulig å tilby disse pasientene lik profylaktisk behandling, da dette må individualiseres.

Data fra Reynolds et al sin studie antydte likhetstrekk i mekanismene bak MINOCA og AKS med obstruerte koronarkar, som vil ha fremtidige implikasjoner for sekundær behandling av disse pasientene (32). Dette sammenfaller med at en ser flere felles risikofaktorer hos pasienter

med MINOCA og pasienter med obstruktiv karsykdom (7). Det er veletablerte behandlingsregimer for pasienter med iskemisk hjertesykdom, og ettersom forskning antyder likhetstrekk hos disse pasientene kan det tenkes at MINOCA pasienter vil ha god effekt av tilsvarende sekundær profylakse.

Selv om det ser ut til at pasienter med MINOCA har bedre prognose på kort- og langsikt sammenlignet med pasienter med signifikante obstruerte koronarkar så er det viktig å kunne forebygge nye kardiovaskulære hendelser. Pasienter rammet av MINOCA er som nevnt ofte yngre og har færre komorbiditeter, og effekten av sekundær profylakse kan tenkes å være av betydning (7, 33).

Lindahl et al publiserte i 2017 en observasjonsstudie som ønsket å se på sammenhengen mellom medikamentell sekundær profylakse behandling og langsiktig utfall hos en stor gruppe av uselekterte MINOCA pasienter. Blant 9136 MINOCA pasienter som ble fulgt i over 4 år etter den akutte hendelsen viste resultatene 18% og 23% lavere risiko for nye kardiovaskulære hendelser med behandling med henholdsvis ACEi/ARB og statiner. Resultatene viste også at behandling med betablokkere tenderer å ha positiv effekt, mens behandling med dobbel platehemming hadde ingen effekt (33).

MINOCA-BAT studien ønsker å vurdere effekten av sekundær profylakse hos MINOCA pasienter. Resultatene av denne studien er forventet å påvirke fremtidige behandlingsstrategier og retningslinjer. Studien ønsker å undersøke bruken av betablokkere og ACEi/ARB som sekundær profylakse hos MINOCA pasienter. Resultatene forventes å bli publisert oktober 2025 (16). Ved å få mer kunnskap om effektiv behandling kan antas at en også vil få økt forståelse for de underliggende mekanismene bak MINOCA.

4.5 Prognose

Til slutt er det interessant å kommentere prognosen til MINOCA. Selv om det ikke har vært et fokus i oppgaven er det likevel av interesse for fremtidig forskning ettersom noen hevder at prognosen ikke er så god som tidligere antatt (30). Først og fremst er det viktig å poengtere at prognosen avhenger av den underliggende årsaken (5). Det er også anerkjent at prognosen er bedre hos pasienter med MINOCA sammenlignet med pasienter med obstruktiv karsykdom (7). Dette kan ha flere årsaker, blant annet at pasientgruppen er yngre og har færre komorbiditeter. Likevel kan det tenkes at prognosen er dårligere enn hva den kunne vært dersom det hadde vært

etablerte behandlingsregimer. Dette understreker viktigheten av videre forskning, samt etablering av diagnosen MINOCA i klinisk praksis. Det må være et mål at denne pasientgruppen får optimalisert behandling som er individuelt tilpasset. Dette kan forhåpentligvis den pågående MINOCA-BAT studien og fremtidig forskning gi svar på.

Tabell 7 viser at dødeligheten på sykehus og ved 12 måneder er lavere hos MINOCA pasienter sammenlignet med pasienter med obstruktiv karsykdom.

All-Cause Mortality	Comparative Studies			All MINOCA Studies
	MI-CAD % (95% CI)	MINOCA % (95% CI)	OR (95% CI) P Value	
In-hospital	3.2% (1.8%, 4.6%)	1.1% (-0.1%, 2.2%)	0.37 (0.2–0.67) P=0.001	0.9% (0.5%, 1.3%)
12-month	6.7% (4.3%, 9.0%)	3.5% (2.2%, 4.7%)	0.59 (0.41–0.83) P=0.003	4.7% (2.6%, 6.9%)

Tabell 7: Dødelighet hos MINOCA pasienter eller pasienter med obstruktiv karsykdom hentet fra Pasupathy et al (7).

Det trengs også ytterligere forskning for å vurdere påvirkningen MINOCA har på pasientens generelle helse, slik som nedsatt livskvalitet, angst og depresjon.

5.0 Konklusjon

Etter en systematisk gjennomgang av litteratur vedrørende MINOCA kan vi avslutningsvis konkludere med at MINOCA bør anvendes som en arbeidsdiagnose. Det er essensielt med en nøyaktig og systematisk diagnostisk utredning for å identifisere den bakenforliggende årsaken til MINOCA hos hver pasient individuelt. Pasienter med MINOCA, særlig de med normale eller tilnærmet normale koronararterier på angiografi kan bli merket som ikke-kardielle pasienter og dermed miste muligheten til å bli utredet ordentlig, slik at utfallet blir verre enn tidligere antatt.

Det finnes ikke et entydig svar på hvordan man skal behandle MINOCA. Behandlingen av pasientene viste store forskjeller avhengig av bakenforliggende årsak. Resultatene viste at det

ikke finnes en universell behandling som kan anvendes til alle pasientene. Det er derfor viktig med en individuell pasientrettet behandling.

Tilnærmingen bør være helhetlig, årsak- og pasientrettet. Det fremtidige fokuset bør rettes mot å øke kunnskapen til behandlere slik at de er i stand til å diagnostisere, utrede og behandle MINOCA i klinisk praksis. Til tross for at det finnes flere systematiske oversikter om MINOCA, kommer det tydelig frem at det er mye usikkerhet og at det fortsatt er nødvendig med mer forskning for å forbedre håndteringen og behandlingen av pasientgruppen.

Spørsmålet som fremdeles består er om MINOCA bare skal defineres slik begrepet tilsier, altså «myokardinfarkt uten koronarstenoser», eller om det skal brukes til å beskrive en form for koronararteriesykdom med en midlertidig mismatch mellom oksygenbehov og oksygentilførsel i myokard. For å kunne besvare dette trengs ytterligere forskning og fokus på MINOCA i klinisk praksis.

Litteraturliste

1. Govatsmark RES, Berge VB, Halle KK, Sneeggen S, Digre TA, Bønaa KH. Årsrapport 2019: Norsk hjerteinfarktregister; 2020 [cited 2020 02.12]. Available from: https://stolav.no/seksjon/Hjerteinfarktregisteret/Documents/%C3%85rsrapporter/%C3%85rsrapport%202019/2020-10-01%20Norsk%20hjerteinfarktregister%20-%20%C3%85rsrapport%202019_%20Innlevert_2.pdf.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2018;49(3):237-69.
3. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(1):40-7.
4. Aaberge L, Wiseth R. Akutt koronarsyndrom. *Kardiologi: Klinisk veileder*. 3. ed. Oslo: Gyldendal; 2019. p. 181-93.
5. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation Journal*. 2019;139(18):891-908.
6. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European Heart Journal*. 2017;38(3):143-53.
7. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation Journal*. 2015;131:861-70.
8. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Bartélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2020;00:1-79.
9. Omland T. Biokjemiske hjertemarkører. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 5. ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2018. p. 234-9.
10. Wiseth R, Bendz B, Aaberge L. Iskemisk hjertesykdom. *Indremedisin II*. Oslo: Forlaget Vett & Viten; 2017. p. 175-86.
11. Gjesdal K. Elektrokardiografi. *Kardiologi: Klinisk veileder*. 3. ed. Oslo: Gyldendal; 2019. p. 53-96.
12. Aakhus S. Ekkokardiografi. *Kardiologi: Klinisk veileder*. 2. ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2015. p. 57-86.
13. Brekke M. Ejeksjonsfraksjon: Store medisinske leksikon; 2018 [updated 24.06; cited 2021 18.01]. Available from: <https://sml.sn.no/ejeksjonsfraksjon>.
14. Wiseth R, Aaberge L. Stabil koronarsykdom - angina pectoris *Kardiologi: Klinisk veileder*. Oslo: Gyldendal; 2019. p. 164-79.
15. Kuiper J-KK, Larsen TH. CT koronar angiografi. *Hjerteforum*. 2014;27:93-5.
16. Nordenskjöld AM, Agewall S, Atar D, Baron T, Beltrame JF, Bergström O, et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design. *American Heart Journal*. 2021;231:96-104.
17. Bendz B, Sirnes PA, Aaberge L, Aakhus S, Edvardsen T, Wiseth R, et al. *Kardiologi. Klinisk undersøkelse og utredning*. Indremedisin II. Oslo: Forlaget Vett & Viten; 2017. p. 141-63.
18. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *European Heart Journal*. 2019;8((1)):54-62.
19. Arnesen H. Prinzmetal-angina: Store medisinske leksikon; 2018 [updated 19.11.18; cited 2020 12.12]. Available from: <https://sml.sn.no/Prinzmetal-angina>.

20. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgolione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *European Heart Journal*. 2018;39(2):91-8.
21. Stegehuis VE, Wijntjens GW, Piek JJ, Hoef TPvd. Fractional Flow Reserve or Coronary Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Perfusion. *Current Cardiology Reports*. 2018;20(77):1-10.
22. Holme PA, Ghanima W, Wik HS, Jacobsen E-M, Fløisand Y. Koagulasjonsforstyrrelser. In: Viten FV, editor. *Indremedisin I*. Drammen 2017. p. 447-58.
23. Sæland C, Melberg T, Bogale N. Spontan koronar areteriedisseksjon: Tidsskriftet Norsk Legeforening; 2017 [updated 02.05; cited 2020 20.12]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2017/05/klinisk-oversikt/spontan-koronar-arteriedisseksjon>.
24. Haugaa KH. Kardiomyopati og kanalopati. *Kardiologi: Klinisk veileder*. Oslo: Gyldendal; 2019. p. 319-28.
25. Talebi S, Moreno P, Dominguez AC, Tamis-Holland JE. The Imaging Toolbox to Assess Patients with Suspected Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA). *Current Cardiology Reports*. 2020;22(134).
26. Halvorsen S, Qvigstad E. Perikarditt og myokarditt. *Kardiologi: Klinisk veileder*. 2 ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2015. p. 277-86.
27. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circulation Journal*. 2016;80(1):11-6.
28. Abdu FA, Mohammed A-Q, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology*. 2020;145:543-52.
29. Pasupathy S, Tavella R, McRae S, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries – Diagnosis and Management. *European Cardiology Review*. 2015;10(2):79-82.
30. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *European Heart Journal*. 2015;36:475-81.
31. Montone RA, Niccoli G, Russo M, Giaccari m, Giuseppe Del Buono M, Meucci MC, et al. Clinical, angiographic and echocardiographic correlates of epicardial and microvascular spasm in patients with myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *Cardiology*. 2020;109:435-43.
32. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of MINOCA in Women. *Circulation*. 2020:1-37.
33. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld 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(16):1481-9.

Vedlegg I

Skriftlig redegjørelse for fordeling av arbeid i prosjektoppgaven

Vi har samarbeidet og skrevet alle delene i prosjektoppgaven i fellesskap: innledning, metode, teori, resultat, diskusjon og konklusjon. Arbeidet har derfor vært fordelt likt mellom oss. Når fysisk møte ikke har vært mulig har vi benyttet oss av zoom for samarbeid. Vi har også rettet oppgaven i fellesskap etter tilbakemeldinger fra veileder.