

# Rof á hjarta eftir gangráðsíssetningu

## – íslensk tilfellaröð

Ingvar P. Sverrisson<sup>1</sup> læknir, Jón Högnason<sup>2</sup> læknir, Halla Viðarsdóttir<sup>1</sup> læknir, Gizur Gottskálksson<sup>2</sup> læknir, Gunnar Þór Gunnarsson<sup>3</sup> læknir, Jón Þór Sverrisson<sup>3</sup> læknir, Tómas Guðbjartsson<sup>1,4</sup> læknir

### ÁGRIP

**Inngangur:** Einn alvarlegasti fylgikvilli við gangráðsíssetningu er þegar gangráðsvír rýfur gat á hjartað sem getur orsakað lífshættulega blæðingu. Lýst er 5 tilfellum sem greindust hér á landi á fjögurra ára tímabili.

**Efniviður og aðferðir:** Farið var yfir sjúkraskrár allra sjúklinga sem greindust með rof á hjarta eftir gangráðsíssetningu á Landspítala og Sjúkrahúsi Akureyrar frá 1. janúar 2007 til 31. desember 2010. Könnuð var meðferð og afdrif þessara sjúklinga.

**Niðurstöður:** Alls greindust 5 sjúklingar, þrjár konur og tveir karlar. Meðalaldur var 71 ár. Brjóstverkur var algengasta einkennið (n=4) en enginn sjúklinganna hafði einkenni um bráða hjartaþröng. Greining fékkst í öllum

tilfellum með tölvusneiðmynd af brjóstholi eða ómskoðun af hjarta. Ekkert rof greindist við gangráðsíssetningu en fjögur tilfelli greindust innan þriggja vikna eftir aðgerð. Hjá þremur sjúklinganna var blóð tæmt úr gollurshúsi í gegnum bringubeinsskurð, saumað yfir gatið og nýjum gangráðsvír komið fyrir. Hjá hinum tveimur voru gangráðsvírar dregnir án skurðaðgerðar og vélindaómun notuð til að fylgjast með blæðingu í gollurshúsi. Einn sjúklinganna lést á gjörgæslu vegna lungnabólgu en hinir fjórir lifðu fylgikvillan af og útskrifuðust af sjúkrahúsi.

**Ályktun:** Rof á hjarta er hættulegur fylgikvilli sem mikilvægt er að hafa í huga hjá sjúklingum með brjóstverk eftir gangráðsíssetningu.

### Inngangur

Gangráður er notaður í meðferð taktruflana í hjarta og eru algengustu ábendingar fyrir ísetningu hans AV-blokk og sjúkur sínushnútur (*sick sinus syndrome*).<sup>1</sup> Hér á landi eru gangráðsaðgerðir aðallega framkvæmdar á Landspítala (hátt í 300 aðgerðir á ári) en jafnframt á Sjúkrahúsi Akureyrar (um það bil 10 aðgerðir á ári). Á síðustu árum hefur gangráðsíssetningum fjölgað með auknum fjölda eldra fólks og víðari ábendingum, en gangráður bætir bæði líðan þessara sjúklinga og horfur.<sup>2</sup>

Algengustu fylgikvillar eftir ísetningu gangráðs eru loftbrjóst (1,4-1,8%), blæðingar (0,5-0,9%) og sýkingar<sup>3-6</sup> sem oftast eru grunnar og svara meðferð með sýklalyfjum.<sup>5,7</sup> Við djúpar sýkingar er meðferð flóknari og getur þurft að fjarlægja gangráðinn og vírana, sérstaklega ef talin er hætta á blóðsýkingu og hjartaþelsbólgu.<sup>8</sup> Aðrir þekktir fylgikvillar við gangráðsíssetningar eru blóðsegi í viðbeinsbláæð og los á gangráðsvírum í hjartanu sem getur valdið lífshættulegum hjartsláttartruflunum.<sup>5</sup> Annar hættulegur fylgikvilli er þegar vír orsakar rof á hjarta en við það getur orðið lífshættuleg blæðing og hjartaþröng (*cardiac tamponade*). Rof greinist stundum í aðgerð þegar vírum er komið fyrir en algengara er að það greinist dögum eða jafnvel mánuðum síðar.<sup>3-6,9-11</sup> Helstu einkennum rofs eru brjóstverkur, vökvi í gollurshúsi og gangráðstruflanir.<sup>10</sup> Sjúklingar geta þó haft væg einkenni og lýst hefur verið tilfellum þar sem rof greinist fyrir tilviljun.<sup>6, 10, 12</sup>

Á Íslandi hefur hjartarof eftir ísetningu gangráðs ekki verið rannsakað áður. Í þessari rannsókn eru könnuð öll tilfelli sem greindust á fjögurra ára tímabili. Notaðir voru miðlægir gagnagrunnar á sjúkrahúsum þar sem þessar aðgerðir eru gerðar.

### Efniviður og aðferðir

Rannsóknin byggist á tilfellaröð sem tók til allra sjúklinga sem greindust á Íslandi með rof á hjarta eftir gangráðsíssetningu á tímabilinu frá 1. janúar 2007 til 31. desember 2010. Upplýsingar um sjúklinga fengust úr a) aðgerða- og greiningaskrár Landspítala og Sjúkrahúss Akureyrar, b) úr gagnagrunni hjarta- og lungnaskurðeildar Landspítala og c) gangráðsaðgerðaskrá hjarta-deildar Landspítala og Sjúkrahúss Akureyrar.

Úr sjúkraskrár voru skráð einkenni sjúklings og myndrannsóknir sem leiddu til greiningar, fylgikvillar og legutími í dögum. Skráð var ASA-flokkun (American Society of Anesthesiologists) sem metur heilsufar og klínískt ástand sjúklings fyrir aðgerð en einnig voru metin hjartabilunareinkenni með NYHA-flokkun (New York Heart Association).

Aðgerðirnar voru yfirleitt framkvæmdar í staðdeyfingu á hjartaþræðingardeild eða skurðstofu af hjartalækni og skurðlækni í sameiningu. Gerður var húðskurður neðan viðbeins (oftast hægra megin) og útbúinn vasi fyrir gangráðinn í fitunni undir húðinni. Næst var einum eða tveimur gangráðsvírum komið fyrir í hægri slegli og/eða hægri gátt með hjálp gegnumlýsingar. Oftast voru vírarnir þræddir í gegnum hægri viðbeinsbláæð (*subclavian vein*) með Seldinger-tækni, nema þegar komið var fyrir tímabundnum gangráð (*temporary pacemaker*), en þá var notast við bláæð í nára og hjartavírinn ekki festur við hjartavöðvann. Við hefðbundna varanlega gangráðsíssetningu voru vírarnir hins vegar alltaf festir, annaðhvort með akkeri (*passive fixation leads*) eða skráfu (*active fixation leads*). Eftir að búið var að mæla þröskuldsspennu og viðnám í vírunum voru þeir saumaðir fastir og tengdir við gangráðinn. Sjúklingar voru síðan vaktaðir yfir nótt í

<sup>1</sup>Hjarta- og lungnaskurðeild,

<sup>2</sup>hjártadeild Landspítala,

<sup>3</sup>lyflækningadeild

Sjúkrahúss Akureyrar,

<sup>4</sup>læknadeild Háskóla Íslands

Fyrirspurnir:

Tómas Guðbjartsson

tomasgud@landspitali.is

Greinin barst

22. desember 2012,

samykkt til birtingar

6. mars 2013.

Engin hagsmunatengsl gefin upp.

**Tafla I.** Yfirlit yfir tilfelli rofs á hjarta eftir gangráðssetningu frá 2007-2010.

Nr. sjúkl.	Ástæða gangráðssetningar	Einkenni, tímallengd fram að greiningu og greining	Hjartaþróng	Staðsetning rofs	Meðferð	Tegund leiðslu	Þróskulds-mæling	Legu-tími (dagar)	NYHA/ASA	Afdrif
1	Sjúkur sinus-hnútur	Skyndilegur brjóstverkur 33 mín. frá gangráðssetningu. ST-hækkanir á hjartalínuriti. Á TS og hjartaómun sást vökví í gollurshúsi. Reyndist einnig með kransæðasjúkdóm á hjartaþræðingu og gerð kransæðahjáveituaðgerð samtímis og gert var við rof á hjarta.	Nei	Hægri slegill	Bringubeins-skurður, saumað yfir rof	Skrúf-leiðsla	Hrifleysa	22	2/3	Lífði
2	AV-blokk II (Mobitz II)	Skyndilegur brjóstverkur sem versnaði við innöndun hálfum sólarhring eftir gangráðssetningu. Á hjartaómun sást vökví í gollurshúsi.	Nei	Hægri slegill	Vír dreginn vélinda-ómstýrt á skurðstofu	Skrúf-leiðsla	Hrifleysa	9	1/3	Lífði
3	AV blokk III	Komið var fyrir tímabundnum gangráð í gegnum nárabláæð og sjúklingur síðan lagður inn á gjörgæslu vegna öndunarbilunar. Tveimur dögum síðar kom í ljós við skyggingu og „gated“ TS-rannsókn að rof var á hjartanu.	Nei	Hægri slegill	Vír dreginn vélinda-ómstýrt	Tímabundin leiðsla í gegnum náraslagæð	Hrifleysa	2	2/4	Lést
4	Hægataktur (sinus bradycardia)	Brjóstverkur við djúpa innöndun strax eftir gangráðssetningu. Á TS virtist lega gangráðsvíra eðlileg. Næstu daga sást vaxandi vökví í gollurshúsi á hjartaómunum. Við „gated“ TS-rannsókn kom í ljós rof á hjarta.	Nei	Hægri gátt	Bringubeinsskurður, saumað yfir rof	Skrúf-leiðsla	Eðlilegur þróskuldur	8	1/2	Lífði
5	AV-blokk II (Mobitz I)	Brjóstverkur sem versnaði við innöndun tveimur dögum eftir gangráðssetningu. Hefðbundin TS-rannsókn var eðlileg en á „gated“ TS-rannsókn sáust greinileg merki um rof.	Nei	Hægri slegill	Bringubeinsskurður, saumað yfir rof	Skrúf-leiðsla	Hrifleysa	4	1/2	Lífði

TS=tölvusneiðmynd.

hjartarafsjá á legudeild hjartadeildar og þeim gefið léttþeparín að kvöldi aðgerðar. Fyrir útskrift var fengin röntgenmynd af lungum til að staðfesta rétta legu gangráðsvíra og útiloka loftbrjóst og framkvæmt gangráðseftirlit þar sem gangráðurinn var stilltur.

Upplýsingar um hvort sjúklingarnir voru lifandi eða látnir fengust úr Þjóðskrá og miðast eftirlit við 1. maí 2012. Miðgildi eftirfylgni var 23 mánuðir (bil: 0,5-34 mánuðir). Skurðdaði (*operative mortality*) var skilgreindur sem andlát innan 30 daga frá aðgerð. Tölvuforritið Excel var notað við úrvinnslu gagna.

Öll tilskilin leyfi frá Persónuvernd, Vísindasiðanefnd Landspítala og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala lágu fyrir áður en rannsóknin hófst.

### Niðurstöður

Fimm sjúklingar, þar af þrjár konur, greindust með rof á hjarta eftir gangráðssetningu á rannsóknartímabilinu (tafla I) og voru öll tilfelli greind á Landspítala. Eitt tilfelli greindist árið 2008, fjögur árið 2009 en ekkert árin 2007 eða 2010.

Í öllum tilvikum var um skrufleiðslur að ræða nema í einu tilviki (tilfelli #3) þar sem rof varð eftir tímabundinn gangráðsvír. Sá sjúklingur gekkst undir bráða gangráðssetningu á bráðamóttöku vegna hjartabilunar af völdum hægataktis.

Í töflu I má sjá nánari upplýsingar um greiningu og meðferð sjúklinganna fimm. Meðalaldur var 71 ár (miðgildi 74 ár, bil: 51-84). Einn sjúklingur var í ASA-flokki 4 og hinir í flokkum 2 og 3.

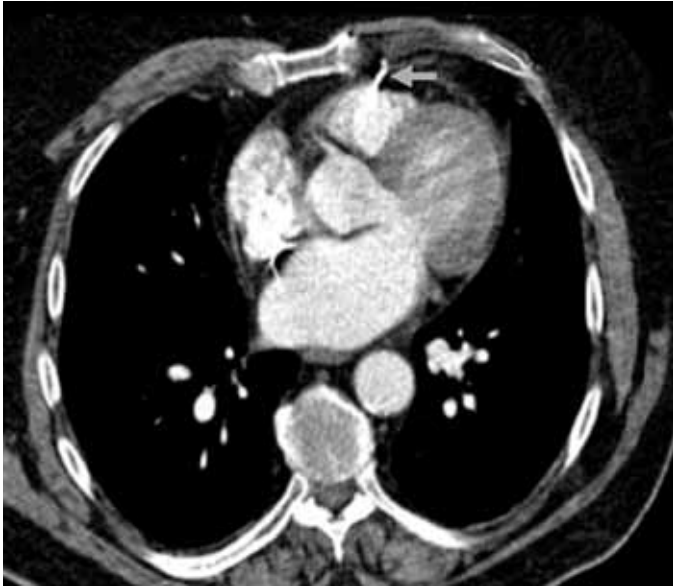
Þrír sjúklingar voru í NYHA-flokki I og tveir í NYHA-flokki II. Enginn sjúklinganna hafði sögu um króníska hægri hjartabilun en einn tók bólgueyðandi stera vegna lungnasjúkdóms.

Brjóstverkur var algengasta einkennið sem leiddi til greiningar rofs en enginn sjúklinganna hafði bráða hjartaþróng. Hjá fjórum sjúklingum sáust truflanir í starfsemi gangráðsins á hjartalínuriti. Greining var staðfest í öllum tilfellum með tölvusneiðmynd af brjóstholi (mynd 1) eða hjartaómun. Enginn sjúklinganna greindist við gangráðssetningu en í fjórum tilfellum var greiningin gerð innan þriggja vikna frá aðgerð og hjá einum eftir 33 mánuði.

Í þremur tilfellum var gerð skurðaðgerð þar sem blóð var tæmt úr gollurshúsi í gegnum bringubeinsskurð, saumað yfir gatið og nýjum gangráðsvír komið fyrir (mynd 2). Hjá hinum tveimur voru gangráðsvírar dregnir á skurðstofu og vélindaómun notuð til að fylgjast með blæðingu í gollurshúsi. Í báðum þessum tilfellum var blæðing óveruleg og ekki þurfti að grípa til skurðaðgerðar. Fjórir sjúklingar lifðu af meðferðina og útskrifuðust af sjúkrahúsi. Þeir voru allir á lífi við eftirlit þann 1. maí 2012. Einn sjúklingur lést (tilfelli #4) en þar var um að ræða 83 ára gamla konu sem lést á gjörgæslu úr lungnabólgu sem ekki var rakin beint til ísetningar gangráðsins.

### Umræða

Þessi tilfellaröð er fyrsta íslenska rannsóknin á rofi á hjarta eftir ísetningu gangráðs. Í erlendum rannsóknum er tíðni rofs yfir-

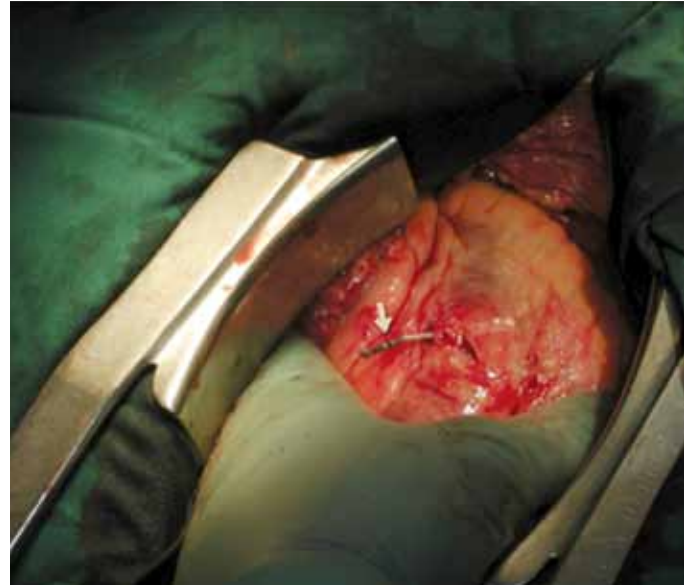


**Mynd 1.** Tölvusneiðmynd (tilfelli #3) sem sýnir hvernig gangráðsvír hefur rofið gat á hægri slegil (ör).

leitt á bilinu 0,1-0,8% en hafa verður í huga að skilgreining rofs getur verið breytileg milli rannsókna.<sup>6,9,13</sup> Það var ekki markmið okkar að rannsaka sérstaklega tíðni rofs eftir gangráðsíssetningu á Íslandi enda um tilfellaröð að ræða á aðeins fjögurra ára tímabili. Hægt er þó að áætla tíðnina gróflega á þessu tímabili, því samkvæmt skráum Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri voru á þessum fjórum árum gerðar 1119 gangráðsaðgerðir, þar af 104 með tímabundnum gangráð. Tíðni rofs var því í kringum 0,4% á þessum fjórum árum, sem er sennilega í hærra lagi þar sem óvenjumörg tilfelli greindust árið 2009. Við kunnum ekki skýringu á því af hverju svo mörg tilfelli greindust á því ári og er sennilega um tilviljun að ræða. Í einu tilviki var um tímabundna gangráðsleiðslu að ræða sem þrædd var í gegnum nárabláæð hjá fjölveikum sjúklingi sem fengið hafði meðferð með bólgueyðandi sterum. Í hinum tilfellunum fjórum var notast við skrúfleiðslur og augljósir áhættuþættir rofs ekki til staðar.

Á síðustu árum hafa skrúfleiðslur notið vaxandi vinsælda enda auðvelt að koma þeim fyrir í hjartavöðvanum. Skrúfleiðslur eru hins vegar stífari í endann en akkerisleiðslur<sup>10,13</sup> og hafa nokkrar rannsóknir sýnt fram á hærri tíðni rofs.<sup>3,9,10,13</sup> Við bjargráðsaðgerðir er yfirleitt hærri tíðni rofs en við gangráðsaðgerðir eða allt að 0,6-5,2%,<sup>6,9,13</sup> og skýringin talin vera þykkari og stífari vírar.<sup>6</sup>

Allir sjúklingarnir 5 höfðu einkenni sem rekja mátti til rofs á hjartavöðvanum. Í framskyggðri rannsókn Hirschl og félagar var fylgst með 100 sjúklingum eftir gangráðsíssetningu og sáust merki um rof á tölvusneiðmyndum í 15% tilfella. Athyglisvert er að flestir þessara sjúklinga voru án einkenna og ekki með greinanlegar truflanir á starfsemi gangráðsins.<sup>6</sup> Tveir okkar sjúklinga greindust með rof eftir útskrift af sjúkrahúsi, annar tveimur sólarhringum frá aðgerð og hinn 33 mánuðum síðar. Hin þrjú tilföllin uppgötvuðust í sömu sjúkrahúslegu en enginn hafði einkenni um hjartaþröng. Erlendis hefur síðbúnum rofum verið lýst líkt og í okkar rannsókn, oft í kjölfar gangtruflana eða vegna brjóstverkja eða mæði.<sup>9,10</sup> Hjá fjórum okkar sjúklinga sáust truflanir í gangráðsmælingu en í mörgum stærri rannsóknum er slíkum truflunum lýst í flestum tilvikum rofs. Enn eru ekki komnir á markað



**Mynd 2.** Mynd úr skurðaðgerð (tilfelli #4). Í gegnum bringubeinsskurð sést hvernig gangráðsvírin hefur stungist í gegnum framvegg hægri slegils (ör).

gangráðar sem greina slíkar truflanir og vara sjúklingana við<sup>10</sup> en slíkur búnaður gæti komið á markað innan fárra ára.

Í flestum rannsóknum eru rof algengari á hægri gátt en slegli og er skýringin talin vera sú að veggur gáttarinnar er þynnri en í sleglinum.<sup>6</sup> Í okkar rannsókn var þessu öfugt farið en aðeins greindist eitt tilfelli með rofi á gátt. Staðsetning gangráðsvírs í hjartanu getur haft áhrif á tíðni rofs, til dæmis er talið að vírar á hliðarvegg gáttar orsaki frekar rof en þegar þeir eru festir á gáttarskipt (*septum*).<sup>3</sup>

Í þremur tilfellanna var saumað fyrir rofið í opinni aðgerð og vírinn fjarlægður um leið. Tveir þessara sjúklinga höfðu töluvert magn blóðs í gollurshúsi á hjartaómun og því talið öruggast að gera aðgerðina í gegnum bringubeinsskurð. Í þriðja tilfallinu kom í ljós útbreiddur þriggja æða kransæðasjúkdómur og því gerð hjáveituaðgerð um leið og gert var við rofið. Í hinum tilfellunum tveimur var ekki gerð skurðaðgerð, en þess í stað var vírinn dreginn á skurðstofu og vélindaómun notuð til að fylgjast með blæðingu út í gollurshúsið. Auk þess var komið fyrir kera í gollurshúsinu og þannig fylgst með blæðingu. Þessari aðferð hefur verið lýst áður<sup>9,10,13</sup> en rannsóknir á árangri hennar vantar. Ástæða þess að vírarnir eru fjarlægðir á skurðstofu er að opna getur þurft sjúklinginn tafarlaust ef blæðing er mikil.<sup>9,13</sup> Vel gekk að fjarlægja vírana með þessum hætti í báðum tilfellum og blæðing var óveruleg. Annar sjúklingurinn lést þremur dögum síðar á gjörgæslu vegna lungnabólgu og öndunarbilunar. Dánarorsök var þó ekki rakin beint til rofs á hjartanu en rofið getur þó hafa ýtt undir veikindi sjúklingsins sem var með alvarlega hjartabilun áður en gangráðnum var komið fyrir.

Styrkleiki þessarar rannsóknar er að hún tekur til heillar þjóðar en hér á landi eru allar gangráðsaðgerðir framkvæmdar á tveimur sjúkrahúsum. Þetta minnkar líkur á því að tilfelli hafi gleymst en notast var við 5 aðskildar skrár. Aðeins er um tilfellaröð að ræða og veikleiki hversu stutt rannsóknartímabilið er.

Æskilegt væri að skrá fylgikvilla gangráðsaðgerða hér á landi, þar á meðal rof, með framskyggnum hætti líkt og tíðkast víða erlendis.

## Heimildir

1. Eltrafi A, Currie P, Silas JH. Permanent pacemaker insertion in a district general hospital: indications, patient characteristics, and complications. *Postgrad Med J* 2000; 76: 337-9.
2. Birnie D, Williams K, Guo A, Mielniczuk L, Davis D, Lemery R, et al. Reasons for escalating pacemaker implants. *Am J Cardiol* 2006; 98: 93-7.
3. Geyfman V, Storm RH, Lico SC, Oren JW. Cardiac tamponade as complication of active-fixation atrial lead perforations: proposed mechanism and management algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 498-501.
4. Dilling-Boer D, Ector H, Willems R, Heidebuchel H. Pericardial effusion and right-sided pneumothorax resulting from an atrial active-fixation lead. *Europace* 2003; 5: 419-23.
5. Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG, Ball J, Charles RG. Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. *Br Heart J* 1995; 73: 571-5.
6. Hirschl DA, Jain VR, Spindola-Franco H, Gross JN, Haramati LB. Prevalence and characterization of asymptomatic pacemaker and ICD lead perforation on CT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 28-32.
7. Kiviniemi MS, Pirnes MA, Eranen HJ, Kettunen RV, Hartikainen JE. Complications related to permanent pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 711-20.
8. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997; 95: 2098-107.
9. Khan MN, Joseph G, Khaykin Y, Ziada KM, Wilkoff BL. Delayed lead perforation: a disturbing trend. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 251-3.
10. Laborderie J, Barandon L, Ploux S, Deplagne A, Mokrani B, Reuter S, et al. Management of subacute and delayed right ventricular perforation with a pacing or an implantable cardioverter-defibrillator lead. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1352-5.
11. Ellenbogen KA, Wood MA, Shepard RK. Delayed complications following pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1155-8.
12. Aliyev F, Celiker C, Turkoglu C, Karadag B, Yildiz A. Perforations of right heart chambers associated with electrophysiology catheters and temporary transvenous pacing leads. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011; 39: 16-22.
13. Satpathy R, Hee T, Esterbrooks D, Mohiuddin S. Delayed defibrillator lead perforation: an increasing phenomenon. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 10-2.

## ENGLISH SUMMARY

## Cardiac perforation following pacemaker implantation – a case series from Iceland

Sverrisson ITh<sup>1</sup>, Hognason J<sup>2</sup>, Vidarsdottir H<sup>1</sup>, Gottskalksson G<sup>2</sup>, Gunnarsson GTh<sup>3</sup>, Sverrisson JTh<sup>3</sup>, Gudbjartsson T<sup>1,4</sup>

**Introduction:** Perforation of the heart is a serious complication following pacemaker implantation that can cause life threatening bleeding and cardiac tamponade. Here we describe five cases that were diagnosed in Iceland during a four year period.

**Materials and methods:** This population-based case series includes five patients diagnosed with cardiac perforation following pacemaker insertion at Landspítali and Akureyri Hospital from January 1, 2007 to December 31, 2010. The mode of detection, treatment given and outcome were studied.

**Results:** Altogether five patients (mean age 71 years, three females) were diagnosed with cardiac perforation in Iceland during the study period, one in 2008 and four in 2009. Chest pain was the most common presenting symptom (n=4) and no patient had acute cardiac

tamponade. In all five cases the diagnosis was obtained with computed tomography scan or echocardiography. No perforation was detected intraoperatively but four of the cases were diagnosed within three weeks of the operation. Three patients were treated with surgical evacuation of blood via sternotomy and suture of the perforation. In the other two cases the pacemaker leads were removed in the operating room with trans-oesophageal echocardiographic guidance. Four patients survived the treatment and were discharged but one died of pneumonia in the intensive care unit.

**Conclusion:** Cardiac perforation is a serious complication and should be kept in mind in patients with chest pain following pacemaker insertion.

**Key words:** Pacemaker implantation, cardiac perforation, complications, treatment, mortality.

**Correspondence:** Tómas Guðbjartsson, [tomasgud@landspitali.is](mailto:tomasgud@landspitali.is)

<sup>1</sup>Departments of Cardiothoracic Surgery and <sup>2</sup>Cardiology National University Hospital of Iceland, Reykjavík. <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Akureyri Hospital, <sup>4</sup>Faculty of Medicine, University of Iceland.