

# ACC-kongressen i Orlando 2009



American College of Cardiology feira sitt 60-års jubileum under kongressen, og dagens president, W. Douglas Weaver, tok i sin helsingstale opp dei store økonomiske problema til helsevesenet i USA der over 46 millionar amerikanere er utan helseforsikring. Helsekostnadene aukar samstundes som ein kan forventa fleire med kardiovaskulær sjukdom ut frå alder og overvekt. Han meinte legane burde bidra ved å redusere forbruket av unødvendig og kostbar diagnostikk og leggja større vekt på preventiv medisin med fokus på fedme og diabetes. To av ”state of the art”-foredraga var også via helseøkonomi, men forslaga til botemiddel var svært ulike i dei to foredraga (sparing versus stimulering for å bevare arbeidsplasser), noko som ber bod om at det ikkje blir enkelt å finna dei rette tiltaka.

ACC-kongressen har alltid vektlagt etterutdanning av kardiologer, med mange gode oversiktssymposier innan ulike deler av kardiologien. For å oppretthalda spesialiststatus må amerikanske kardiologer rapportere om godkjent etterutdanning siste 2 år (”credit points”) og dei må gjennomgå utvida prøve kvart 10. år (”re-certification”). Om det blir oppdaga manglande etterutdanning, vil ein mista spesialistgodkjenninga med store uheldige økonomiske konsekvenser, i følge ein privatpraktiserande kardiolog frå Pittsburg som sat ved sida av meg under eit kveldssymposium. Lovpålagt resertifisering av spesialistgodkjenninga er vel noko drastisk for norske forhold, men tida burde vera overmoden for ei større vektlegging av regelmessig etterutdanning for kardiologer også i Norge finansiert av arbeidsgjevarane og ikkje av industrien.

Nokre av dei faglege høgdepunkta blir referert her. Yngvar Myreng oppdaterer oss på status innan perkutan behandling av aortaklaffefeil, Harald Brunvand oppsummerer nytt innan ekkokardiografi og tek spesielt for seg dei norske bidrag innan ultralydfeltet. Per Mølstad tek for seg nye utviklingstrekk i intervensjonskardiologien, Marcel Moufack gir kommentarer til det nye konsensus-dokumentet om pulmonal hypertensjon og underteikna refererer enkelte nye studier presentert ved ACC kongressen 2009.

*Harald Vik-Mo*



## Perkutan behandling av aortaklaffefeil

**Yngvar Myreng,  
Feiringklinikken**

Under kongressen i Orlando var det en fyldig dekning av dette temaet, både som foredrag og som kasuspresentasjoner. Det var også direkte overførte praktiske demonstrasjoner fra Helios Heart Center i Siegburg (CoreValve) og fra Vancouver (Edwards).

I øyeblikket er totalt 6.000 implantasjoner gjort med de to systemene som nå er i klinisk bruk, omtrent likelig fordelt mellom de to. Prognosene indikerer at det ved årets utløp vil være 16.000 pasienter som har fått dette behandlingstilbudet. Det er en rekke nye klaffer for perkutan implantasjon under utvikling, men disse er ennå kun brukt i et fåtall pasienter.

Som kjent adskiller de to systemene seg ved at Edwards-klaffen er montert i en ballongekspanderbar stent som plasseres i aortaostiet, mens CoreValve er montert i en selvekspanderende metallramme. Begge systemene kan leveres retrograd via lyskeinnstikk. Edwards har også en godt utviklet teknikk hvor klaffen implanteres transapikalt via en lateral torakotomi. Transapikal plassering gjør at metoden kan benyttes hos pasienter hvor transarteriell tilgang er vanskelig pga. perifer karsykdom. Det transvaskulære leveringssystemet for Edwards er 22 eller 24 French og derfor mer krevende mht. arteriedimensjoner enn CoreValve som har 18 French leveringskateter. CoreValve har således en mindre kirurgisk profil. Nylig har man begynt også å benytte arteria subclavia som alternativ tilgang for CoreValve (Jean-Claude Laborde).

John Webb viste i en praktisk demonstrasjon fra Vancouver at Edwards-klaffen kan implanteres med ren perkutan teknikk med lukning av punksjonsstedet ved bruk av to Prostar sutursystemer. Marie-Claude Morice presenterte en studie på 91 pasienter hvor denne lukningen av punksjonsstedet i lysken viste en effektivitet på 90 %. Imidlertid var det en frekvens av transfusjon på nesten 30 %, og hos 23 % måtte punksjonsstedet korrigeres kirurgisk. Det arbeides med en ytterligere reduksjon av dimensjonene for leveringssystemet for å gjøre metoden mer

tilgjengelig som en ren transvaskulær prosedyre.

Fra Siegburg ble det vist hvordan CoreValve kan implanteres via tilgang fra subclavia ved at et kort dacrongraft kobles ende-til-side til arterien. Erfaringene er gode med den metoden når den tradisjonelle tilgangen fra lysken ikke kan brukes pga. perifer sykdom i arteriene.

Fra Siegburg ble det også vist hvordan en degenerert konvensjonell biologisk klaff kunne behandles med implantasjon av CoreValve. I en annen sesjon ble dette spådd å kunne bli en viktig fremtidig indikasjon for perkutan behandling. Muligheten for å løse problemet med degenerasjon av biologiske klaffepoteser vil også kunne påvirke valg av kirurgisk metode og føre til at aldersgrensen for primær bruk av biologiske klaffer vil bli lavere enn i dag.

I USA er CoreValve ikke i bruk av regulatoriske grunner, og der implanteres således kun Edwards-klaffer. Den pågående PARTNER-studien ble presentert. Denne har også en europeisk arm. I denne studien randomiseres pasienter til sammenligning av konvensjonell klaffekirurgi med transkateterbehandling, enten transfemoralt eller transapikalt.

De materialene som ble fremlagt, hadde som fellestrekk at populasjonene var sammenlignbare mht. kliniske variabler og samsvarende med våre norske data som tidligere er presentert i Hjerterforum. Det dreier seg om alvorlig aortastenose med gradienter i gjennomsnitt 50 mmHg, alder godt over 80 år, høy risiko med Euroscore over 20 % og hyppig forekomst av alvorlig komorbiditet. De som har blitt behandlet med transapikal Edwards-klaff, har gjennomgående den høyeste risikoen, hvilket uttrykker at kompleksiteten i denne populasjonen er større enn når transvaskulær behandling er mulig.

Fra Italia ble det fremlagt et materiale på 232 pasienter som ble behandlet med CoreValve fra juni 2007 til februar 2009 ved de fire italienske sentrene som bruker metoden. Gjennomsnittsalderen var 82 år og logistisk Euroscore 24,9 %. Middelgradient var 51 mmHg og korrigert klaffeareal 0,38 cm<sup>2</sup>. Prosedyresuksess var 99,6 %, og nesten 60 % ble gjort i lokalanestesi og sedasjon uten full narkose. Kun én pasient ble konvertert til kirurgi. 93,5 % av pasientene ble utskrevet i live, og 30 dagers mortalitet var 7,3 %. Behov for permanent pacemaker var 10 %. Slag eller TIA ble registrert hos 1,3 %.

For begge metoder må man nå regne med en 30 dagers mortalitet i underkant av 10 %. Noe av denne er relatert til komorbiditet. Ubehandlet har denne pasientgruppen en ytterst dårlig prognose og livskvalitet. Transkateterbehandling av symptomatisk aortaklaffefeil må allerede nå betraktes som en etablert behandling for utvalgte høyrisikopasienter med manglende eller dårlig tilgjengelighet for konvensjonell kirurgi. Den positive kliniske effekten er betydelig.

## Ekkokardiografi

### Harald Brunvand, Sørlandet Sykehus, Arendal

Årets kongress var preget av få nyheter og mange sesjoner av undervisningskarakter. Nye ekkokardiografiske metoder ble mest omtalt. Tredimensjonal ekkokardiografi finner sin plass, men har klare metodologiske begrensninger. Studier viser allikevel at måling av venstre ventrikkels volum og ejsjonsfraksjon kan gjøres med større presisjon og mindre variabilitet enn ved tradisjonell todimensjonal ekkokardiografi. Det foreligger også konsistente funn som viser at tredimensjonal ekkokardiografi, herunder øsofagus-ekkokardiografi, fremviser bedre diagnostisk presisjon av mitralklaffesykdom enn todimensjonal ekkokardiografi. En studie fra Marsan og medarbeidere i Leiden (Nederland) viste at tredimensjonal fargedopplesantids-ekkokardiografi samsvarte godt med tredimensjonal MRI ved bestemmelse av regurgitasjonsvolum av mitralinsuffisiens. Bruk av todimensjonal ekkokardiografi underestimerte regurgitasjonsvolumet. Samlet foreligger data som støtter bruk av tredimensjonal ekkokardiografi for bedret diagnostikk av mitralklaffesykdom og for mer presis måling av venstre ventrikkels volum.

Bruk av kontrast ved ekkokardiografiske undersøkelser blir nå omtalt etter at kontrast til perfusjonsstudier igjen er vurdert trygt å bruke. Bruk av kontrast ved stressekkokardiografi viser å øke diagnostisk presisjon idet man kan finne perfusjonsdefekter selv ved normal *wall motion score index*.

Fra postersesjonene var det flere norske presentasjoner av ekkokardiografisk relaterte studier. Erik Lyseggen presenterte en studie der høyre ventrikkel-strain målt ved *speckle*

*tracking*-ekkokardiografi ble validert mot strain målt med MRI hos pasienter med operert Fal-lot. Studien viste at strain av høyre ventrikkels frie vegg ved ekkokardiografi kan bli en god parameter for vurdering av høyre ventrikkel hos pasienter operert for Fal-lot.

Bjørnar Grenne hadde studert regional strain hos pasienter med ustabil angina pectoris/NSTEMI og viste at regional funksjon i området for iskemi-relatert arterie var redusert hos pasienter med NSTEMI sammenliknet mot ustabil angina pectoris. Videre viste han at regional funksjon ble ytterligere redusert frem mot angiografitidspunktet hos pasienter med NSTEMI, mens funksjonen forble uendret hos pasienter med ustabil angina pectoris. Funnet er av interesse fordi det viser et pågående funksjonstap i påvente av angiografi. Kanskje skal noen av disse pasientene angiograferes tidligere?

Benthe Sjøli hadde undersøkt bruk av segmental circumferensiell og longitudinell strain for å skille subendokardiell fra transmural nekrose hos pasienter med STEMI. Hun fant at circumferensiell strain kunne påvise transmural nekrose med bedre presisjon enn longitudinell strain. Funnet er viktig for vurdering av viabilitet i venstre ventrikkels segmenter etter hjerteinfarkt.

Kristina Haugaa sammenliknet ulike parametre for venstre ventrikkelfunksjon hos pasienter med ICD lagt som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt. Hun fant at global strain, men ikke EF kunne skille pasienter som hadde arytmia versus dem som ikke hadde. Bruk av global strain kan tenkes brukt for å identifisere pasienter med behov for ICD etter hjerteinfarkt.

Thomas Helle-Valle sammenliknet to ulike måter å gradere infarktutbredelse på i venstre ventrikkel med MRI. Metodene ga svært ulike svar, men ved hjelp av detaljert kartlegging av circumferensiell strain kunne infarktutbredelsen kartlegges med bedre presisjon.

Fra Eva Gerds og medarbeidere ble det blant annet presentert ekkokardiografiske sub-studier fra SEAS-studien med fokus på venstre ventrikkelhypertrofi og -masse. En av studiene undersøkte effekten av økende "body mass index" på venstre ventrikkelhypertrofi hos pasienter med asymptomatisk aortastenose. Studien viste at høy body mass index predikerte venstre ventrikkelhypertrofi uavhengig av hypertensjon. I en annen presentasjon ble det undersøkt i hvil-

ken grad øket venstre ventrikkelmasse forelå hos pasienter med asymptomatisk aortastenose. Studien viste at venstre ventrikkels masse var økt i denne pasientgruppen uavhengig av blodtrykk og grad av aortastenose. Funnet antyder at øket venstre ventrikkelmasse hos pasienter med asymptomatisk aortastenose kan indikere begynnende myokardsvikt. I en tredje studie undersøkte forfatterne sammenheng mellom grad av aortaklaffekalsifisering og ekkokardiografiske markører for venstre ventrikkelhypertrofi og funksjon hos asymptotiske pasienter med aortastenose. Studien viste at høy grad av kalsifisering var assosiert med økende venstre ventrikkelmasse, hypertrofi og redusert systolisk funksjon, uavhengig av aortastenosegrad. Funnet indikerer at grad av kalsifisering bør tillegges vekt ved siden av stenosegrad.

## Pulmonal arteriell hypertensjon

**Marcel Moufack, St. Olavs hospital, Trondheim**

På ACC-09 var det tre sesjoner som omhandlet pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hvorav to var arrangert av industrien. Den eneste sesjonen om PAH som var arrangert av ACC, var på kongressens nest siste dag og hadde tittelen: "Pulmonary hypertension for the cardiologist. Summary of the ACC/AHA expert Consensus document". Her er noen relevante punkter i denne konsensus som ble diskutert på møtet.

Pulmonal hypertensjon (PH) beskriver en gruppe tilstander som kjennetegnes av høyt trykk i lungearteriene med gradvis økende lungekarmotstand (1). Tidligere ble tilstanden klassifisert som primær pulmonal hypertensjon som inkluderte den familiær og den idiopatiske formen samt sekundær pulmonal hypertensjon som inkluderte pulmonal hypertensjon assosiert med andre sykdommer. Økt kunnskap om sykdommen har imidlertid vist at flere tilstander som tidligere ble klassifisert som sekundær pulmonal hypertensjon, hadde liknende naturlig historie samt patomorfologiske forandringer i pulmonalkarsengen og ikke minst responderte på samme type behandling som den såkalt primær pulmonal hypertensjon. WHO kom derfor med en ny klassifisering i 2003 ved 3. verdenssymposium

om pulmonal hypertensjon i Venezia, denne har senere gjennomgått små revisjoner.

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) representerer den første av 5 grupper i WHO-klassifikasjonen av PH. Idiopatisk PAH (IPAH) er den vanligste typen og rammer oftere kvinner enn menn. Familiær PAH skyldes i de fleste tilfeller mutasjon i BMPR2 (bone morphogenic protein receptor-2) og har autosomal dominant arvegang med lav penetrans, dvs. at ikke alle som arver mutasjonen også utvikler sykdommen i løpet av livet. PAH er også assosiert med medfødt hjertesykdom, bindevevssykdommer, medikamenter og toksiner, HIV, portal hypertensjon, hemoglobinopater, kronisk myeloproliferative sykdommer og thyreoidea-sykdommer. Gruppe 1 PAH inkluderer også pulmonal venookklusiv sykdom, pulmonal kapillar hemangiomasose, persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte og pulmonal hypertensjon etter splenektomi. Gruppe 2 inkluderer PH sekundær til venstresidig hjertesykdommer, gruppe 3 PH sekundær til lungesykdommer, gruppe 4 PH sekundær til tromboemboliske sykdommer og gruppe 5 PH sekundær til såkalt "miscellaneous".

PAH er en sjelden sykdom. Symptomer ved PAH kan være diffuse og ukarakteristiske. Vanlig er dyspné og redusert anstrengelsestoleranse, men også brystsmertor og synkope forekommer. I tråd med økt kunnskap og interesse for sykdommen blir stadig flere pasienter diagnostisert. Den nyeste publikasjonen om forekomst av PAH er fra et fransk register for 3 år siden som anslår prevalensen til ca. 15 per million (2). Insidensen av medfødt hjertefeil er ca. 8 per 1000 levende fødsler i USA (3), og ca. 30 % av barna som ikke gjennomgår kirurgisk korreksjon utvikler PAH. Ubehandlet fører PAH til gradvis økende lungekarmotstand, høyresidig hjertesvikt og død (4)

Pasienter med kjent BMPR2-mutasjon og de med bindevevssykdommer har høy risiko for PAH og anbefales årlig screening uansett om de har symptomer eller ikke. De bør også utredes ved klinisk mistanke uavhengig av rutinekontroller. Pasienter med portal hypertensjon som utredes for levertransplantasjon, anbefales også screening for PAH.

Sentral i utredning for PAH er undersøkelse med ekkokardiografi. Spirometri med DLCO, HRCT, CT-pulmonalangiografi/lungescintigrافي, røntgen, EKG og blodprøver gjøres mht. å iden-

tifisere pasienter som tilhører gruppe I ifølge WHO-klassifisering da kun de i prinsippet bør få spesifikk behandling som anført under. Diagnose PAH må bekreftes med høyrekaterisering. Den hemodynamiske definisjon av PAH er middeltrykk i lungearterien på  $> 25$  mmHg, lungekapillært kiletrykk, venstre atrie trykk og venstre ventrikkel endediastolisk trykk  $\leq 15$  mmHg og en lungekarmotstand på  $> 3$  Wood-enheter eller  $240 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Akutt vasodilatortest bør utføres under høyrekaterisering for å identifisere pasienter som er kandidat for behandling med kalsiumblokkere. Aktuelle stoffer er intravenøs epoprostenol og adenosin samt NO-inhalasjon. Kontraindikasjon er høyresvikt og hemodynamisk ustabilitet. Testen oppfattes som positiv ved fall i lungearteriemiddeltrykk på minst 10 mmHg, men absolutt fall på  $< 40$  mmHg uten fall i hjerteminuttvolumet.

Generelle tiltak etter å ha stillet diagnosen inkluderer diett, regelmessig fysisk aktivitet, vaksinasjoner og adekvat kontrasepsjon for kvinner i fertile alder. Warfarin anbefales for alle pasienter med IPAH. Diuretika brukes ved høyresvikt med væskeretensjon samt stor trikuspidalinsuffisiens med volumbelastning av høyre ventrikkel. Kontinuerlig  $\text{O}_2$  anbefales for å holde  $\text{O}_2$ -metning  $> 90\%$ . Responderer av den akutte vasodilatortesten behandles med kalsiumblokkere. Disse pasientene bør følges nøye opp mht. sikkerhet og effekt av behandlingen.

Flere patofysiologiske mekanismer som spiller en nøkkelrolle i patogenese av PAH, har blitt identifisert. Mot 3 av disse er det utviklet medikamenter som i dag er godkjent for spesifikk behandling av PAH. Dette gjelder mekanismer knyttet til prostacyclin, nitrogenoksid og endotelin.

Aktuelle medikamenter er prostanoidet iloprost, som gis som inhalasjon 6 ganger per dag, samt epoprostenol og treprostinil som gis som kontinuerlig intravenøs infusjon, sistnevnte kan også gis subkutant. Endotelinreseptorantagonistene bosentan, sitaxentan og ambrisentan gis per os, det samme gjelder også phosphodiesterase-5-inhibitoren sildenafil.

Intravenøse og subkutane prostanoider er forbeholdt pasienter i de mere avanserte stadier av sykdommen, dvs. NYHA-klasse III og IV. Peroral behandling anbefales ved NYHA-klasse II og tidlig klasse III. Kombinasjonsterapi an-

befales ved manglende effekt eller forverring under monoterapi. Atrial septotomi som bro til transplantasjon samt lunge- eller kombinert lunge- og hjertetransplantasjon, er alternativer ved persisterende plager eller forverring tross optimal medikamentell behandling. Pulmonal trombedarterektomi gjøres hos pasienter med tromboembolisk PAH hvor det er teknisk mulig og ingen kontraindikasjoner for kirurgi. Hvis kirurgi ikke er mulig og ved fortsatt symptomer etter 3 måneders antikoagulasjon, anbefales tillegg av spesifikk medikamentell behandling.

Pga. sykdommens komplekse natur og dens behandling bør oppfølging av pasientene skje hos lege og sykepleier med erfaring med PAH. Pasienter på intravenøs/subkutan behandling og kombinasjonsbehandling samt de med høyresvikt og meget høye pulmonaltrykk bør følges tettere opp. Behandling med endotelinreseptorantagonister krever månedelig kontroll av leverstatus.

Sykdommer med økt fylningstrykk av venstre ventrikkel som inkluderer systolisk og diastolisk dysfunksjon samt venstre klaffefeil kan føre til økt trykk i lungekretsløpet. I sjeldne tilfeller kan PAH-spesifikk behandling som anført over, vurderes hos disse hvis den underliggende tilstand er optimal behandlet, dvs. PCWP er normalt eller kun minimalt forhøyet, og lungekarmotstand og transpulmonagradient er signifikant økt. Potensiell bivirkninger av en slik behandling hos denne pasientgruppen inkluderer økt væskeretensjon og lungeødem.

## Referanser:

1. Haltano S and Strasser R. Primary pulmonary hypertension. WHO, Geneva, 1975
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
3. Friedman WF. Proceedings of National heart, lung, and blood Institute pediatric cardiology Workshop: Pulmonary hypertension. *Pediatr res.* 1986;20:811-24
4. Voekel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: report of a National heart, Lung, and blood institute working group on cellular and molecular mechanism of right heart failure. *Circulation.* 2006;114:1883-91.



# Utviklingstrekk innenfor intervensjonskardiologien. Inntrykk fra ACC 2009.

## Per Mølstad, Feiringklinikken

Det er i de senere år kommet en rekke publikasjoner som potensielt ville kunne ha stor innflytelse på valg av behandling hos pasienter med koronar hjertesykdom (1-3). Det synes som om det alltid tar en viss tid fra slike studier publiseres og til konsekvensene ”synker inn” og appliseres i praksis, hvilket vel må kunne sies ikke å være så overraskende. Etter å ha vært tilstede på ACC og TCT de siste årene fikk jeg i år et tydelig inntrykk av at man nå er i ferd med å inkorporere de siste års resultater i argumentasjonen omkring undersøkelsespraksis og behandlingsvalg.

Både OAT og COURAGE (1,2) har av enkelte blitt tolket dit hen at nå kan man like godt behandle pasienter med symptomer på koronarsykdom uten å gjøre koronar angiografi, da prognosen ikke påvirkes av den invasive behandlingen uansett. Dette er etter mitt skjønn en betydelig feiltolkning da alle pasientene ble angiografert, og det var en betydelig seleksjon til disse studiene. William Boden som er førsteforfatter i COURAGE-studien (2) gav også tydelig til kjenne under en debatt at slik kan man ikke tolke studiene og at det er først etter angiografien at man nå må kunne sies å ha et ”større rom for behandlingsvalg”. Dr. Craig Thompson fra New Haven holdt et godt innlegg om behandling av kroniske totale okklusjoner. Han konkluderte med at disse hadde negativ effekt på både livskvaliteten og overlevelse. Han sa videre at pasienter med symptomer, flerkarsykdom og moderat til stor iskemisk belastning har klinisk glede av behandlingen og at dette er en gruppe som er underbehandlet. Disse holdningene står i nokså klar kontrast til resultatene fra OAT og indikerer at debatten om hva man skal gjøre med de kroniske okklusjonene neppe er over.

Jeffrey Moses fra Columbia University holdt et innlegg om betydning av iskemi ved stabil angina og konkluderte med å understreke betydningen av å evaluere symptomer og iskemi ved non-invasiv testing. De pasienter som hadde positive funn, skulle videre evalueres anatomisk

med angiografi (evt. CT-angiografi). Ved moderat til alvorlige symptomer, moderat til alvorlig iskemi eller hemodynamisk betydningsfulle lesjoner med kritisk lokalisasjon burde pasientene behandles med revaskularisering. PCI mente han kunne tilbys til de øvrige grupper om bedre symptomlindring var ønskelig. I den påfølgende diskusjonen refererte han også til FAME-studien (3) som viser et bedre klinisk forløp hos pasienter som ble evaluert med FFR (prosent trykkfall over stenosen - under kardilatasjon med adenosin) fremfor bare angiografi på tross av at færre lesjoner ble stentet. Det synes som om det er en klar holdning hos flere av foredragholderne til å vektlegge funksjonell evaluering av en stenose i større grad tidligere og at kun det angiografiske utseende i mange tilfelle ikke er tilstrekkelig til å bedømme betydningen av en stenose. Dersom dette bekreftes i flere studier vil det ha en betydelig innflytelse på valg av hvilke lesjoner som bør behandles.

Keith Fox fra Edinburgh hadde et også innlegg om revaskularisering ved stabil angina og konkluderte med at den årlige forekomsten av død og hjerteinfarkt i denne gruppen var på 1,5 % ved optimal medikamentell terapi og således er mulighetene til å forbedre dette resultatet ganske begrenset. Han hevdet videre at symptomlindring var bedre med PCI i de første tre årene og at effekten var bedre hos de pasientene som hadde betydelig iskemi.

I en sesjon om bruk av medikamentfrigjørende stenter gav Ron Waxman fra Washington University Center uttrykk for at man kanskje hos så mange som 50 % av alle PCI-pasienter kunne man like gjerne bruke vanlige metallstenter som medikamentfrigjørende stenter. Det må i alle fall kunne sies å være ny signaler fra ledende intervensjonalister.

Dersom man skulle sammenfatte inntrykene til to klinisk betydningsfulle poenger, må det være følgende:

En stenose bør oftere enn hva som gjøres i dag også evalueres funksjonelt (FFR, evt. iskemiagnostikk) før den behandles med PCI. Det vil føre til at flere lesjoner som anatomisk virker betydningsfulle ikke viser seg å være det funksjonelt og at det kliniske forløper faktisk kan bedres ved en slik strategi der slike lesjoner ikke behandles.

En betydelig andel av lesjoner kan fortsatt behandles med bare metallstenter.

**Referanser**

1. Hochman JS, Lamas GA, Buller C et al. for the Occluded Artery Trial Investigators (OAT). Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med 2006;355:2395-407.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Koon KT et al for the COURAGE Trial research group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-16.
3. Tomino PAL, De Bruyne B, Pijls NH et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2009;360:213-24.

**Intervensjonskardiologi ved ACC-kongressen 2009**

**Harald Vik-Mo, St Olavs hospital, Trondheim**

Presentasjonen av nye studiar var godt organisert ved denne kongressen der ein etter kvart foredrag fekk kommentarer frå ein ekspert i fagfeltet, før diskusjon i eit større panel. Studiane vart derfor sett inn ein samheng der originalitet og gjennomføring vart kritisk gjennomgått.

**PCI eller kirurgi ved hovedstammestenoze og/eller 3-kar-sjukdom?**

Claude Morice heldt "state of the art lecture" med framlegging av resultater frå SYNTAX-studien etter 12 månader. Studien, som er kjend for mange, inkluderte pasientar med hovedstammestenoze og/eller 3-karsjukdom i perioden 2005-07. Pasientane vart randomisert etter consensus mellom kardiolog og kirurg om at revaskularisering var mogleg med begge teknikkar. Dei fleste hadde kompleks sjukdom: 72 % hadde delingsstenoser, 60 % hadde ein eller flei-

re okkluderte kar, 48 % av PCI-behandla pasientar hadde  $\geq 5$  stentar og 25 % hadde diabetes. Kompleksiteten vart gradert anatomisk gjennom den såkalte "Syntax score". Studien er firmanfinansiert (Boston Sci.) og det vart berre brukt Taxus-stent (medikamentdekkka).

MACE: Død (alle), hjerneslag, hjarteinfarkt (MI), ny revaskularisering

Primært endepunkt var kombinasjonen av død (alle), hjerneslag, hjarteinfarkt og ny revaskularisering i løpet av 12 månader, og dette var signifikant i favør av kirurgi. Heile skilnaden skuldast større behov for ny revaskularisering, hovudsakleg ny PCI. Det var signifikant mindre hjerneslag ved bruk av PCI, men mortaliteten var den same.

I studien vart kompleksiteten av sjukdomen gradert gjennom anatomisk score basert på angiogrammet. Ved PCI var det klar samheng mellom Syntax-score og MACE, men ikkje for kirurgi.

Etter 12 månader var  $\frac{3}{4}$  av pasientane symptomfrie med 1,7 % mindre angina blant kirurgisk behandla pasientar (signifikant). I første 6 månader hadde PCI-behandla pasientar betre livskvalitet, men det var ingen skilnad etter 12 månader. Det vart opplyst at 71 % av PCI-behandla pasientar brukte Plavix ut over 12 månader.

Analyse av 3-kar-sjukdom og stenose i venstre hovedstamme separat viste at det var spesielt ved 3-kar-sjukdom med høg Syntax-score at frekvensen av revaskularisering var høg blant PCI-behandla. 56 % av alle med hovedstammestenoze kunne behandlast med PCI med same eller lågare risiko enn ved kirurgi.

Subgruppeanalyse i SYNTAX-studien etter 12 månader:

Hospitalutgiftene ved initial behandling var langt lågare for PCI enn kirurgi (27 600 vs 33 300 US \$,  $p < 0,01$ ), men differansen vart redusert pga. meir revaskularisering hos PCI-behandla pasientar, men var framleis 9 % billigare ved PCI etter 12 månader ( $\Delta$  3 600 US \$,  $p < 0,01$ ).

Ved oppdeling av materialet etter Syntax-score var PCI billigare ved låg og midtels score, men kirurgi billigare ved mest kompleks sjukdom.

*Kommentar:* Studien viser klart at primært endepunkt som var MACE etter 12 månader er i favør av kirurgisk behandling.

	PCI (n=903)	Kirurgi (n=897)	P
MACE*	17,8 %	12,4 %	0,002
Mortalitet	4,4 %	3,5 %	0,37
Hjerneslag	0,6 %	2,2 %	0,003
Død, hjerneslag, MI	7,7 %	7,6 %	0,99
Ny revaskularisering	17,8 %	12,4 %	<0,001
Stenttrombose/okkluderte graft	3,7 %	3,3 %	ns

MACE:	PCI (n=903)	Kirurgi (n=897)	P
3-kar utan hovedstammestenoze	19,2 %	11,5 %	0,001
Ny revaskularisering	14,6 %	5,5 %	<0,001
Død, hjerneslag, MI	8,0 %	6,6 %	0,39
Hovedstamme – alle	15,8 %	13,7 %	0,44
Ny revaskularisering	11,8 %	6,5 %	0,02
Hjerneslag	0,3 %	2,7 %	0,01
Hovedstamme åleine	7,1 %	8,5 %	ns

Men studien viser også at sjølv om ein legg til grunn MACE, så er PCI eit godt alternativ hos meir enn halvparten av pasientane med hovedstammestenoze og hos pasientar med 3-kar sjukdom som har låg eller middels låg kompleksitet definert som Syntax-score <33 poeng.

MACE likestiller ny revaskularisering med PCI, som er eit lite inngrep, med langt alvorlegare forhold som død, hjerneslag og ny koronaroperasjon. Spesielt hjerneslag er i favor av PCI i alle subgrupper. Kan mangelfull blodplatehemning under dei kirurgiske inngrepa medverka til meir hjerneslag ved kirurgi? I diskusjonen etter presentasjonen vart det peika på at resultatane kan forandra seg med lengre oppfølgingstid og at sein stent-trombose kan bli eit problem framover.

### Primær PCI også ved NSTEMI-hjarteinfarkt (ABOARD studien)?

Det har vore mange studiar som har prøvd å fastsetja optimalt tidspunkt for koronar angiografi/PCI for ustabil angina og NSTEMI. ABOARD-studien samanlikna angiografi/PCI straks pasienten kom i sjukehus med intervensjon neste dag for 352 NSTEMI-pasienter med moderat til høg risiko. Begge gruppene fekk acetylsalisylsyre, 600 mg klopidoogrel og glykoprotein IIb/IIIa hemmer ved behov (65 %). Studien er utført i Frankrike og med firma-støtte. Intervensjonen var gjort etter 66 minutt ved primær PCI-strategi mot 20 ½ time i kontrollgruppa. Primært endepunkt var troponin I-konsentrasjonen der troponin var brukt som kontinuerleg variabel.

Det var ingen skilnad mellom gruppene i primært endepunkt eller i sekundært endepunkt som var kombinasjonen av død, nytt hjarteinfarkt (CK-MB) eller øyeblikkeleg hjelp revaskularisering. Men det var signifikant kortare liggetid (1 døgn) for pasientar med primær PCI-strategi.

*Kommentar:* Studien utløyste ein stor diskusjon om troponiner som endepunkt i denne typen studier. Fleire hevda at troponiner er eit surrogat-endepunkt og at CK-MB er eit meir robust mål for infarktskade. Som venter vil raskare intervensjon forkorta heile liggetida og dette vil nok helseøkonomane merka seg.

### Vil GP IIb/IIIa-hemmer før intervensjon redusere myokardskaden ved NSTEMI/ustabil angina?

EARLY-ASC-studien samanlikna to behandlingsregimer: Rutinemessig, tidleg ("upstream") eptifibatide (Integrilin) til alle pasientar ved hospitalisering (n=4722) eller kontrollgruppe som fekk GP-hemmer etter behov (n=4684). Alle fekk acetylsalisylsyre, og Plavix kunne brukast, men ikkje krevd før PCI.

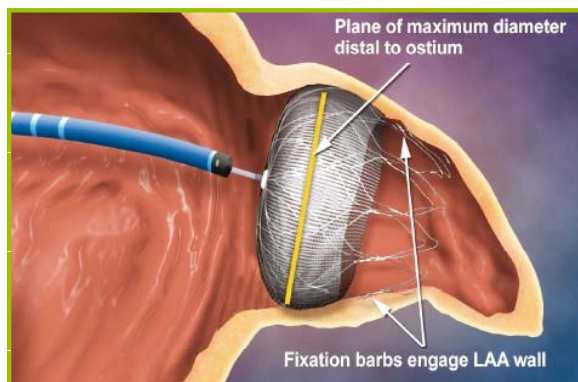
Etter 30 dagar var det ingen skilnad mellom dei to gruppene for primært endepunkt som var kombinasjonen av død, nytt hjarteinfarkt, iskemikrevjande revaskularisering eller trombotisk komplikasjon inn 96 timar (9,3 % for tidleg eptifibatide og 10,0 % for kontrollgruppa, p=0,23). Det var signifikant meir blødning ved tidleg behandling med eptifibatide.

*Kommentar:* Dagens ESC-retningslinjer tilrår bruk av eptifibatide eller tirofiban (IIa-A) hos NSTEMI pasientar med høg risiko, men tilrådingane byggjer på eldre studier. Denne studien gjev ikkje støtte for tidleg innsett behandling (før PCI) med eptifibatide. Heller ikkje i ACUITY -studien som inkluderte pasientar med noko lågare risiko, vart det funne støtte for bruk av GP-reseptorhemmer før PCI.

### Perkutan lukning av venstre aurikel ved atrieflimmer (PROTECT AF trial)

Perkutan lukning av venstre aurikel med Watchman lukke-utstyr vart samanlikna med warfarinbehandling ved non-valvulær atrieflimmer i randomisert studie med 800 pasientar med 2:1 randomisering. Venstre aurikel vart lukka via transseptal tilgang. Resultata viste at hos pasientar med atrieflimmer og som brukar warfarin, vart risikoen for hjerneblødning, alle typar hjerneblødning eller død etter 12 månader oppfølging





Figur 1. Perkutan innsetting av Watchman lukke-utstyr via transseptal tilgang.

redusert hos pasientar som fekk utført lukning av venstre aurikkel.

Innsetting av stenten førte hos enkelte pasientar til perikardeffusjon, luftemboli og blødning, men dette vart i første rekkje tilskrive lærekurve og det var lite slike komplikasjonar i eit påfølgjande register.

Alle pasientane fekk warfarin i 45 dagar, og seinare fekk stentgruppa acetylsalisylsyre og klopidoogrel, men seponering av warfarin var avhengig av pasientens eigen lege. Det viste seg at 87 % hadde slutta med warfarin etter 45 dagar.

I diskusjonen etter foredraget vart det påpeikt at dette var ein viktig studie ("a landmark study") som var den første positive i dette feltet. Teknikken for innsetting av stenten krev transseptal tilgang, har lærekurve, men er totalt sett overkommeleg for intervensjons-kardiologer. Men studien var open, kriteriene for seponering av warfarin var uklare og det var også uavklart kor lenge pasientane måtte bruke acetylsalisylsyre og klopidoogrel.

## Statiner før PCI ved stabil angina og akutt koronarsyndrom?

Det var to nye studiar om bruk av statiner før PCI: ARMYDA-RECAPTURE-studien og NAPLES II-studien.

ARMYDA-RECAPTURE-studien var utført hos 352 pasientar som allerede brukte statin, og som hadde stabil angina eller NSTEMI. Pasientane vart randomisert til placebo eller atorvastatin 80 mg 12 timar før PCI og 40 mg like før PCI. Placebogruppa brukte

statin med dose og preparat som tildelgare. Primært endepunkt som var kombinasjonen av død, nytt hjarteinfarkt og ny revaskularisering (TVR) etter 30 dagar var signifikant mindre ved bruk av atorvastatin (3,4 % vs 9,1 %,  $p=0,045$ ). C-reaktivt protein skilde mellom pasientar som profitterte på behandling med statiner.

NAPLES II-studien inkluderte 668 pasientar med stabil angina som ikkje brukte statiner. Pasientane fekk 80 mg atorvastatin eller placebo før PCI. Studien viste at det var mindre prosedyrerelatert hjarteinfarkt hos pasientar behandla med atorvastatin bedømt både ved bruka av CK-MB (9,5 % vs 15,8 %,  $p=0,014$ ) og troponin I (26,6 % vs 39,1 %,  $p>0.001$ ).

*Kommentar:* Studien utløyste igjen diskusjon om relevansen av mindre utslepp av infarktmarkører ved PCI, og spesielt troponiner. Det er etter kvart mange studier som har påvist den same profylaktiske effekten av forbehandling med statiner, og spesielt atorvastatin, mot prosedyrerelatert infarkt, og spesielt ved akutt koronarsyndrom. Tida burde vera moden for ein ikkje-kommersiell studie med hardare endepunkt.

## Er alle medikamentdekkede stentar like gode?

ZEST-studien samanlikna 3 ulike medikamentdekkede stentar i ein randomisert 1:1:1-studie som inkluderte 2640 påfølgjande pasientar, inkludert akutt koronarsyndrom, der fleirtalet hadde kompliserte lesjonar, og nær halvparten hadde fleir-karsjukdom. Det vart presisert at studien ikkje hadde firmatilknytning eller støtte. Studien vart gjennomført ved 19 sjukehus i Sør-Korea.

Endepunkt	Endeavor N=880 (%)	Cypher N=880 (%)	Taxus Liberte N=880 (%)	P
MACE*	10,1	8,3	14,2	<0,001**
Død	0,7	0,8	1,1	ns
MI	5,3	6,3	7,0	ns
TLR	4,9	1,4	7,5	<0,001
TVR	5,2	1,8	7,6	<0,001
Stenttrombose	0,5	0	0,7	ns

\*MACE – Primært endepunkt: død (alle), hjarteinfarkt og iskemi-utløyst revaskularisering.

\*\* Cypher versus Taxus Liberte. TLR og TVR: Revaskularisering av behandla lesjon og kar.

Intravaskulær ultralyd vart brukt hos 41 %, og det vart gjort kontrollangiografi etter 1 år.

Sirolimus-stenten Cypher har dei beste resultatene både når det gjeld primært endepunkt og revaskularisering, og paclitaxel-stenten Taxus Liberté kjem dårlegast ut i alle variabler, mens zotarolimus-stenten Endeavor har ein mellomstilling.

Panelet som diskuterte studien, meinte den var svært godt utført og inkluderte lite selekterte pasientar. Det er den største samanliknade studien av ulike medikamentdekkja stentar til no, og

resultatene er i samsvar med andre studier, men ulik enkelte registerstudier.

*Kommentar:* Det er ekstremt gode resultatlar ved bruk av den eine stenten med 0 % stenttrombose og <2 % revaskularisering. Men 12 månaders oppfølging er kort tid for å avdekka komplikasjonar med medikamentdekkja stentar. Dette er ein open studie der angiografien kan ha påverka revaskulariseringa, sjølv om behovet for revaskularisering per protokoll skulle vera iskemi.

## Norske abstracts presentert på ACC

### **1025-214 Impact of Obesity on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis. A SEAS Substudy**

**Barbara P. Lund, Christa Gohlke-Baerwolf, Dana Cramariuc, Anne B. Rossebø, Aashild E. Rieck, Eva Gerds, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway**

#### Background

Obesity and hypertension (HT) are associated with left ventricular hypertrophy (LVH). Whether increased body mass index (BMI) is associated with LVH in patients with asymptomatic aortic stenosis independent of HT, is not known.

#### Methods

Clinical blood pressure (BP), BMI and echocardiographic variables were recorded at baseline in 1719 patients with asymptomatic aortic stenosis, recruited in the Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. Patient population was divided into three BMI classes: normal BMI <25.0 kg/m<sup>2</sup>, overweight BMI 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup> and obese BMI >30.0 kg/m<sup>2</sup>.

#### Results

In the total study population average BP was 145/82±20/10 mmHg, age 67±10 years, BMI 26.9±4.3 kg/m<sup>2</sup>, and peak transaortic velocity 3.1±0.5 m/sec. With increasing BMI class 43.3% vs.51.1% vs.63.0% had HT. Left ventricular mass increased with higher BMI, while ejection fraction

decreased. The prevalence of LVH was 20.9% in normal, 37.5% in overweight and 54.0% in obese patients (p<0.01 between groups). In multiple logistic regression analysis higher BMI was associated with higher prevalence of LVH independent of history of HT, age, systolic BP, left ventricular ejection fraction and peak transaortic velocity (all p<0.05). Valve regurgitation and gender had no independent association with presence of LVH.

#### Conclusions

Higher BMI predicts LVH in patients with asymptomatic aortic stenosis independent of other known covariates of LVH.

### **1025-223 Compensatory or Inappropriate Left Ventricular Mass in Asymptomatic Aortic Stenosis**

**Giovanni Cioffi, Giovanni de Simone, Dana Cramariuc, Gian Francesco Mureddu, Eva Gerds, University of Bergen and Haukeland University Hospital, Bergen, Norway**

#### Background

In some patients with aortic stenosis (AS) left ventricular (LV) mass growth exceeds what is needed to sustain the haemodynamic load imposed by the combination of valve impedance and vascular resistance. This condition named inappropriate LV mass is associated with increased risk of postoperative mortality after aortic valve replacement. Prevalence and factors associated with inappropriate

ate LV mass have been assessed in hypertensives, but are unknown in AS.

#### Methods

We analyzed baseline, clinical and echocardiographic data from 1614 patients (67±10 years, 51% hypertensive) recruited in the Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study evaluating placebo-controlled combined simvastatin and ezetimibe treatment in mild-moderate AS. Inappropriate LV mass was diagnosed by Doppler echocardiography when the measured LV mass > 28% of the expected value predicted from height, sex and stroke work. Individual severity of AS was assessed by energy loss index. LV systolic function was assessed by midwall shortening.

#### Results

Inappropriate LV mass was detected in 268 patients (16.6%), the prevalence being similar in patients with and without hypertension (18 vs 15%,  $p = ns$ ). LV systolic dysfunction was detected in 256 patients with inappropriate LV mass (97%). Despite similar blood pressure and valve area, in patients with inappropriate LV mass the myocardial LV afterload measured as end-systolic stress / ejection fraction ratio was slightly lower than patients with appropriate LV mass. In multivariate analysis inappropriate LV mass was independently associated with lower midwall shortening, lower LV afterload, greater LV mass, higher LV relative wall thickness and body weight (sensitivity 72%, specificity 96%, area under the ROC curve for the best model in the identification of iLVM = 0.954).

#### Conclusions

Inappropriate LV mass is common in patients with asymptomatic AS and is unrelated to the severity of valve disease and hypertension. In particular, inappropriate LV mass was associated with combined concentric geometry and reduced LV myocardial contractility, suggesting inappropriate LV mass in asymptomatic AS as a marker of more advanced myocardial disease.

## 1041-126 Correlation of Inhibition of Platelet Aggregation After Clopidogrel With Post Discharge Bleeding Events: Assessment by Different Bleeding Classifications

**Victor Serebruany, Sunil Rao, Matthew Silva, Jennifer Donovan, Abir Kannan, Leonid Makarov, Dan Atar, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA, and Oslo University Hospital Aker, Div. of Cardiology, Oslo, Norway**

#### Background:

Bleeding is a risk of dual antiplatelet therapy. There is an association between bleeding and cardiovascular mortality. However, the potential link of bleeding risk and inhibition of platelet aggregation (IPA) is not established.

#### Methods:

We conducted secondary post-hoc analyses of 5µM ADP-induced IPA and bleeding complications assessed by TIMI, GUSTO, and Bleed-Score™ scales in a dataset consisting of patients with documented CAD (n=246) and previous ischemic stroke (IS) (n=117) treated with ASA (81 mg/daily) and clopidogrel for a median of 6 months.

#### Results:

Demographic characteristic differed substantially depending on the underlying vascular disease, however IPA and bleeding risks were similar between CAD and IS. All three bleeding scales adequately captured serious hemorrhagic events, where the TIMI scale was the most exclusive, while BleedScore™ was the most inclusive. Over half of all patients experienced superficial event(s), most commonly occurring during 2-3 distinct bleeding episodes. There was no correlation between IPA and duration of antiplatelet therapy. IPA above 50% strongly predicts minor ( $r^2 = 0.583$ ), but not severe ( $r^2 = 0.109$ ) bleeding events.

#### Conclusions:

Chronic treatment with dual antiplatelet therapy is associated with a very high (56.5-60.7%) incidence of bleeding. We postulate that in trials and registries, these hemorrhages are grossly underestimated due to the bleeding definitions that are used. IPA is well suited for defining the risk of minor complications, but more serious bleeding events cannot be predicted, suggesting that factors other than IPA may play a role.

## 1032-131 Impact of Time to Therapy on the Efficacy of FX06 as an Adjunct to Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute ST Elevation Myocardial Infarction

**Jonas Hallen, Bernard Geudelin, Rainer Henning, Jurg Schwitter, Kurt Huber, Peter Petzelbauer, Peter Buser, Dan Atar, Fibrex Medical Research & Development GmbH, Vienna, Austria, Aker University Hospital, Div. of Cardiology, Oslo, Norway**

### Background

Early reperfusion therapy for ST elevation myocardial infarction (STEMI) is currently the most effective treatment for reducing infarct size and preserving cardiac function. However, the restoration of coronary blood flow can induce injury in its own right, thereby attenuating the positive effects of myocardial reperfusion. Several strategies have been attempted to combat reperfusion injury. The fibrin peptide FX06 is a novel compound designed to mitigate reperfusion injury by inhibiting leukocyte adhesion and transmigration into the infarct zone. The F.I.R.E. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial found that FX06 reduced the necrotic core zone, as one measure of CMR estimated infarct size, at 5 days in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) (1). No significant reductions compared to placebo were evident at 4 months follow-up, although a clear signal in favour of FX06 was present across all variables. Several earlier trials have suggested that successful amelioration of reperfusion injury is dependent on early intervention following onset of symptoms. The aim of the present pre-specified sub-analysis of the F.I.R.E. trial, was to determine whether the time span between onset of symptoms to initiation of reperfusion therapy interacted with the efficacy of FX06.

### Methods

The F.I.R.E. trial was a randomized, double-blind, placebo controlled trial and included patients with a first time STEMI. All patients received primary PCI within 6 hours from onset of symptoms. FX06 was administered intravenously at 0 (200 mg) and 10 minutes (200 mg) post-PCI. A complete CMR (cardiac magnetic resonance) examination was performed at 5 days and 4 months. Two distinct areas of CMR estimated infarct size were

delineated. One measure encompassed all tissue compartments with signal enhancement (total late enhancement zone) which also included an infarct border zone with a variable portion of necrotic myocytes. The other measure of infarct size included only the necrotic core zone, made up solely of necrotic myocytes. Patients were divided into early presenters (EP) for time-to-therapy < 3 hours and late presenters (LP) for time-to-therapy  $\geq$  3 hours. Infarct sizes were measured in grams and are presented as medians. Differences were assessed by Wilcoxon rank-sum test.

### Results

234 patients were randomized and 7 were determined not to be eligible. Accordingly, the intent-to-treat population consisted of 227 patients. 108 patients were defined as early presenters and 115 as late presenters. There were no statistically significant differences between subgroups at baseline (table). At 5 days the necrotic core zone was significantly smaller in the early presenters given FX06 compared to placebo (1.8 g vs. 4.9 g;  $p=0.02$ ).

There was a non-significant trend in favour of FX06 in the late presenters (1.4 g vs. 3.8 g;  $p=0.12$ ). Total late enhancement was nonsignificantly reduced in both FX06 groups (19.1 g vs. 27 g;  $p=0.12$ ; and 22.7 g vs. 27.4 g;  $p=0.94$ ). At 4 months the differences between FX06 and placebo among the early presenters were accentuated and achieved significance on both CMR measures (0.32 g vs. 3.1 g;  $p=0.02$ ; and 10.5 g vs. 22.9 g;  $p=0.02$ ). There was no signal in favour of FX06 among the late presenters at 4 months (4.0 g vs. 2.6 g;  $p=0.22$ ; and 23.3 g vs. 18 g;  $p=0.14$ ).

### Conclusions

We aimed to develop further insight into the therapeutic properties of FX06 by investigating the efficacy of the compound as a function of time. In the present analysis, we find evidence of an immediate and long-term significant reduction of infarct size when FX06 is administered as an adjunct to primary PCI in patients with STEMI treated early (i.e. < 3 hours from onset of symptoms). Patients treated between 3 and 6 hours appear to benefit from FX06 in the short term, but infarct size reductions are not sustained at 4 months. Our results should be interpreted with caution and considered strictly hypothesis-generating.

## 1034-215 Relation of Degree of Aortic Valve Calcification to Left Ventricular Geometry and Systolic Function in Asymptomatic Aortic Valve Stenosis: A SEAS Substudy

**Dana Cramariuc, Giovanni Cioffi, Christa Golke-Bärwolf, John B. Chambers, Terje R. Pedersen, Ronnie Willenheimer, Kristian Wachtell, Eva Gerds, Institute of Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway**

### Background

Significant aortic valve calcification (AC) has been identified as a powerful predictor of outcome in aortic stenosis (AS), but less is known about its relation to left ventricular (LV) geometry and systolic function in asymptomatic AS.

### Methods

AC was assessed on 1725 baseline echocardiograms in the Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. AC was scored as: none (no calcification), mild (small isolated spots), moderate (multiple larger spots), and severe (extensive calcification of all cusps). Severity of AS was defined by the energy loss index, systemic arterial compliance by stroke volume/pulse pressure, and LV systolic function by stress-corrected midwall shortening (low if <89.2%).

### Results

1464 (85%) patients had AC (18% mild, 29% moderate and 38% severe). Patients with severe AC were more often men, had lower stress-corrected midwall shortening and energy loss index, and more LV hypertrophy and concentric geometry (all  $p < 0.05$ ), than patients with none or mild AC, while aortic and mitral regurgitation did not differ between groups. In multinomial logistic regression analysis, severe AC was associated with higher LV mass, more concentric LV geometry, and lower ELI (Table); moderate AC with male gender (OR 1.53,  $p < 0.05$ ) and lower ELI (OR 0.18,  $p < 0.001$ ); and mild AC only with lower ELI (OR 0.28,  $p < 0.001$ ); independent of systemic arterial compliance, age and hypertension. In a subsequent model, low stress-corrected midwall shortening was also a predictor of severe AC (OR 1.42,  $p < 0.05$ ).

### Conclusions

In asymptomatic patients, presence of severe AC is associated with echocardiographic features predicting poorer prognosis (higher LV mass, concentric LV geometry and low LV systolic function) independent of the severity of AS itself.

## 1036-244 Left Ventricular Global Strain Is More Accurate Than EF as a Marker of Arrhythmic Events After Myocardial Infarction

**Kristina H. Haugaa, Marit Kristine Smedsrud, Erik Kongsgaard, Otto A. Smiseth, Jan P. Amlie, Thor Edvardsen, Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway, University of Oslo, Oslo, Norway**

### Background

Left ventricular ejection fraction (EF) is demonstrated to predict VT/VF therapy in ICD patients after myocardial infarction (MI). However, EF has limited ability to predict arrhythmic risk, particularly in patients with  $EF > 35\%$ . Therefore, further risk stratification tools are needed. Myocardial strain by echocardiography can accurately quantify regional myocardial function. We hypothesized that analyses of myocardial strain can better identify susceptibility for ventricular arrhythmias compared to EF.

### Methods

We included 85 patients after myocardial infarction meeting indication for ICD therapy (Figure 1). After 3.8±3.6 years follow up, 43 had no and 42 patients had one or more recorded arrhythmias requiring appropriate ICD therapy. Strain measure-

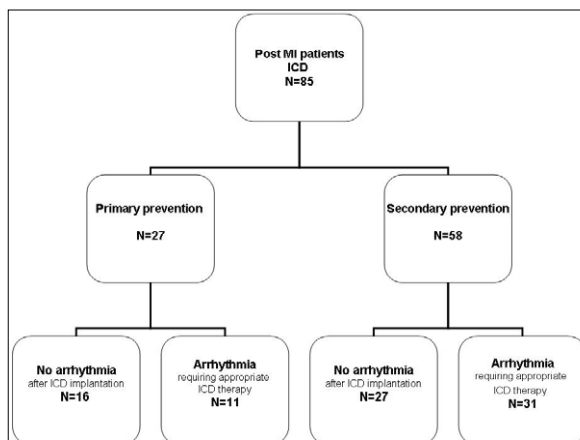


Figure 1



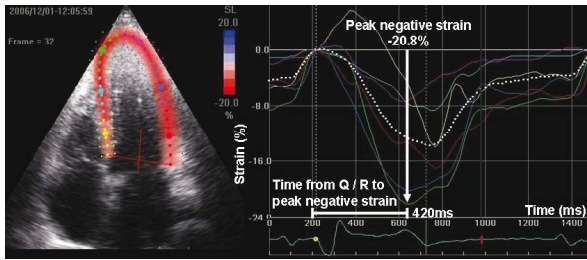


Figure 2

	ICD no arrhythmia N=43	ICD arrhythmia N=42	P
Age (years)	61±9	65±10	0.03
Heart rate (bpm)	66±13	63±13	0.30
Women (n)	8 (18%)	4 (10%)	0.23
QRS duration (ms)	100±14	105±28	0.39
Revascularization therapy	27 (66%)	28 (68%)	0.81
ICD follow up time (years)	3.3±3.1	4.4±3.4	0.11
EF (%)	36±11	37±10	0.63
EF > 35% (n)	23 (54%)	26 (62%)	0.43
Mechanical dispersion (ms)	60±16	91±30	<0.001
Global strain (%)	-11.9±4.3	-10.1±4.1	0.05
Global strain (%) in patients with EF>35%	-14.6±3.9	-11.8±3.9	0.02

Table 1

ments were assessed by speckle tracking echocardiography. Standard deviation of time to peak negative strain in a 16 segment LV model was calculated as a parameter of mechanical dispersion (Figure 2). The average value of peak negative strain in 16 LV segments was assessed as global LV strain (Figure 2).

#### Results

Mechanical dispersion was more pronounced in the arrhythmic patients compared to the non-arrhythmic (Table and Figure 3) Global strain was lower in arrhythmic versus non-arrhythmic patients (P=0.05). In patients with EF>35%, global LV strain was reduced in the arrhythmic patients (P=0.02). EF did not discriminate ICD patients with arrhythmias from those without (P=0.97), neither in primary or in secondary prevention pa-

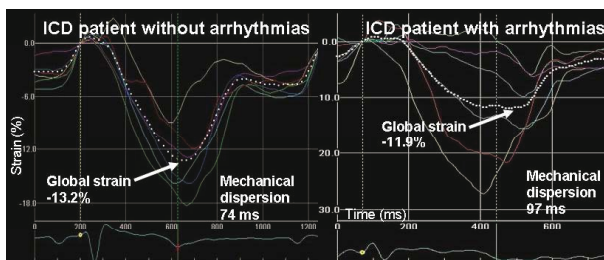


Figure 3

tients. Mechanical dispersion was a strong and independent predictor of arrhythmias. Multivariate logistic regression analyses for mechanical dispersion per 10ms increase: OR 1.9 (95%CI 1.3-2.8), P<0.001. Global strain was a predictor of arrhythmias in patients with EF>35%. Univariate logistic regression analysis for global strain per 1% decrease: OR 1.2 (95%CI 1.0-1.4), P=0.02).

#### Conclusions

Increased mechanical dispersion and reduced global LV strain by echocardiography were predictors of further arrhythmias in ICD patients after myocardial infarction. These novel markers may serve as risk stratification tools, particularly in post MI patients with EF>35%.

### 1043-224 Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy. Insights from the SEAS study

**Eva Gerdt, Anne B. Rossebø, Terje R. Pedersen, Kurt Boman, John B. Chambers, Kenneth Egstrup, Christa Gohlke-Bärwolf, Ingar Holme, Y. Antero Kesäniemi, Christoph A. Nienaber, Simon Ray, Terje Skjærpe, Kristian Wachtell, Ronnie Willenheimer. University of Bergen and Haukeland University Hospital, Bergen, Norway**

#### Background

In the Simvastatin Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study, 4.3 years combined treatment with ezetimibe 10 mg and simvastatin 40 mg (ES) compared to placebo did not reduce the rate of aortic valve events (AVE), while ischemic cardiovascular events (ICE) were significantly reduced in patients with asymptomatic aortic stenosis (AS). However, the impact of baseline severity of AS on treatment effect warrants further evaluation.

#### Methods

We used baseline clinical and echocardiographic data and outcome data in 1763 SEAS study patients (mean age 67 years, 39% women, mean average peak aortic jet velocity 3.1 m/sec). The study population

was divided into tertiles of baseline peak aortic jet velocity (Tertile 1: <2.8m/sec; Tertile 2: >2.8- 3.3m/sec, Tertile 3: >3.3m/sec). Treatment effect and interaction were tested in Cox regression analyses. Hazard ratios (HR) for AVE and ICE were analyzed in relation to baseline jet velocity as a continuous variable in a Cox regression model.

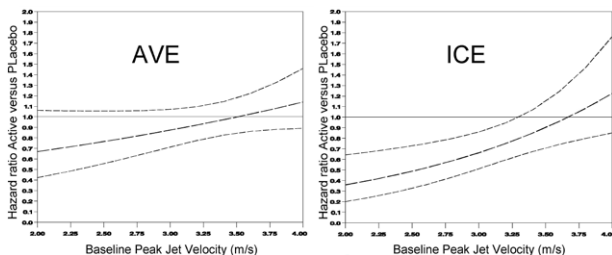


Figure 1. Hazard ratio and 95 % CI related to baseline AS severity

Results

Blood pressure, serum lipids did not differ between tertiles. The rates of AVE and ICE increased with increasing baseline AS severity. The association was stronger in the active treatment group and the treatment effects tended to be greater for patients with lower AS baseline severity (Table 1) Quantitative interactions were observed in all tertiles between baseline jet velocity and ES treatment effect for ICE (p<0.05) and for AVE (p=0.10) (Table 2) Analysis of baseline jet velocity as a continuous variable for the entire cohort showed a strong negative relation to reduction in

HR for ICE (p<0.05) and a weaker relationship for AVE (p=0.09) (Fig. 1)

Conclusions

The effect of ES treatment on reducing ICE was strongly associated with baseline severity of aortic valve stenosis. There was a trend toward greater treatment effect for reducing AVE in patients with lower aortic jet velocity at baseline, which requires confirmation in future prospective studies.

	Tertile 1		Tertile 2		Tertile 3	
	AVE	ICE	AVE	ICE	AVE	ICE
Treatment	13.0	9.0	27.1	12.0	56.3	25.7
Placebo	16.0	17.0	31.5	17.4	55.5	24.1
HR	0.82	0.51	0.84	0.68	1.06	1.09
95% CI	0.53-1.25	0.32-0.82	0.62-1.13	0.44-1.04	0.85-1.31	0.79-1.51
P	0.348	0.005	0.249	0.073	0.633	0.601

Table 1. Baseline AS severity and ES treatment effect

Tertile 1	Aortic valve events (n=85)			Ischemic coronary events (n=76)		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	P
ES treatment*	0.84	0.55-1.30	0.437	0.53	0.33-0.84	0.007
Baseline jet velocity (1 SD higher)	1.28	0.99-1.64	0.051	1.33	1.02-1.73	0.035
Tertile 2	Aortic valve events (n=175)			Ischemic coronary events (n=88)		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	P
ES treatment*	0.83	0.62-1.12	0.217	0.67	0.44-1.03	0.066
Baseline jet velocity (1 SD higher)	1.36	1.17-1.57	<0.001	1.28	1.04-1.58	0.020
Tertile 3	Aortic valve events (n=323)			Ischemic coronary events (n=144)		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	P
ES treatment*	1.07	0.86-1.33	0.541	1.09	0.79-1.51	0.606
Baseline jet velocity (1 SD higher)	1.41	1.26-1.57	<0.001	1.32	1.13-1.54	<0.001

Table 2. Quantitative interaction between baseline AS severity and ES treatment effect