

AMERICAN HEART ASSOCIATION - SCIENTIFIC SESSIONS CHICAGO 13. – 17. NOVEMBER 2010

AHA-kongressen ble i 2010 lagt til McCormick Convention Center i Chicago. Selv om kongressen har skrumpet noe i forhold til tidligere år, ble det registrert ca. 25000 deltagere. Det ble presentert en rekke interessante kliniske studier. Selv om antall norske deltagere er blitt færre, har vi fått inn et representativt knippe med referater. Jan Amlie gir først en kort historisk beskrivelse av Chicago og tar deretter for seg flere arytmissesjoner. Han refererer bl.a. to meget sentrale studier. Den ene er *RAFT*-studien som viser at lite symptomatiske pasienter med redusert EF og venstresidig grenblokk i likhet med mer symptomatiske pasienter også profiterer prognostisk på resynkroniseringsterapi i kombinasjon med ICD, mens den andre studien som bærer akronymet *SMART AV* ikke kunne påvise noen nytteeffekt av såkalt optimalisert AV-tid ved biventrikulær pacing sammenholdt med en fast AV-tid på 120 ms. Lars Gullestad har dekket hjertesviktsesjonene. Han berører de to ovennevnte og flere andre sentrale sviktstudier. *EMPHASIS HF* viser en prognostisk gevinst av eplerenon anvendt hos pasienter i NYHA-klasse II med lav EF. *ASCEND-HF* var også en sentral studie som ikke kunne påvise noen effekt av neseritid ved dekompenstert hjertesvikt. Pål Smith har dekket atrieflimmersesjonene. Han kommenterer *ROCKET AF* som viser gunstig effekt av en ny direkte Xa-hemmer (rivaroxaban) på forekomsten av emboliske hendelser sammenholdt med warfarin og diskuterer resultatene i forhold til *RELY*-studien som anvendte en direkte trombinhemmer (dabigatran) på samme indikasjon. Frederic Kontny omtaler nye behandlingsregimer innenfor koronarsykdom og tar for seg flere sentrale studier. *BASKET-PROVE* viser at forekomsten av kliniske hendelser ikke er økt med medikamentavgivende stenter i forhold til rene metallstenter ved behandling av store kar. En annen viktig studie er *GRAVITAS* som viser at økning av klopidogreldosen ikke gir noen signifikant reduksjon av kliniske hendelser etter 6 måneders behandling av pasienter med høy residual plateaktivitet målt ved aggregometri. Serena Tonstad har dekket lipidsesjonene. Interessen for HDL-økning er stor, og hun beskriver bl.a. *DEFINE* som viser interessante effekter og en bedre sikkerhetsprofil av den nye CTEP-inhibitoren anacetrapib sammenlignet med torcetrapib. Anders Opdahl har tatt for seg kardiiovaskulær bildediagnostikk og beskriver bl.a. nytten av koronar CT-angiografi med "multislice scannere". Redaksjonen i *Hjerteforum* takker for alle innsendte bidrag.

Dennis W. T. Nilsen
Stedlig redaktør

HDL-KOLESTEROL

Serena Tonstad, Avdeling for preventiv kardiologi, Oslo universitetssykehus Ullevål

HDL-kolesterol var det store fokuset i lipid-feltet i år. HDL-kolesterol er som kjent en etablert uavhengig risikofaktor for hjerte- og karsykdom. Vi har foreløpig ikke data som viser at å øke HDL-kolesterol fører til reduksjon i forekomsten av hjerte- og karsykdom. Men det er naturlig at fokuset flytter seg mer og mer fra LDL-kolesterol til andre lipider da man ikke har så mye mer å hente av statiner. Man snakker om konseptet "residual risk", eller risiko som er igjen etter at LDL-kolesterol er kraftig redusert. For eksempel i *IDEAL* og *TNT* var det henholdsvis kun 1,7 og 2,2 absolutt poengprosent lavere risiko i gruppen som ble behandlet med høy-dose statin versus vanlig dose. Dette gir en nokså stort "number needed to treat", mellom 45 og 59.

Noen studier viser at hos personer som oppnår meget lave verdier på LDL-kolesterol med statiner, er HDL-kolesterol stadig en beskyttende faktor for koronare hendelser. For eksempel i *TNT*-studien fant man at i de høyeste 3 kvintiler av HDL-kolesterol var det en ~35-40 % reduksjon i nye hendelser sammenliknet med den laveste kvintil (P. Barter et al. *New Engl J Med* 2007; 357: 1301-10). Derfor kom det som en stor overraskelse da *JUPITER*-studien ikke fant noen sammenheng mellom HDL-kolesterol-verdien under behandling med rosuvastatin og risiko. *JUPITER*-studien sammenlignet rosuvastatin og placebo hos pasienter uten hjerte- og karsykdom og med relativt lav gjennomsnittlig LDL-kolesterol men høy C-reaktiv protein (CRP). Man har lurt på om dette har sammenheng med økningen man ser i HDL-kolesterol etter behandling med rosuvastatin. Eller vil man se andre resultater hvis man undersøker antall HDL-partikler eller apolipoprotein A-nivå? Finnes det en grenseverdi der man ikke oppnår videre fordeler med å øke HDL-kolesterol? Disse og andre spørsmål kan bare besvares med randomiserte kliniske forsøk med HDL-økende medikamenter.

Hittil har vi gode data på at nikotinsyre reduserer forekomsten av hjerte- og karsykdom, men nikotinsyre affiserer også

andre lipider i stor grad (reduserer LDL-kolesterol, Lp(a) og triglyserider) i tillegg til å øke HDL-kolesterol med ~25 %. Det ble kynttet stor interesse til torcetrapib, det første medikamentet som hører til de såkalte CETP-hemmere. CETP (cholesterol ester transfer protein) er et enzym i plasma som bytter kolesterol og triglycerid-partikler mot hverandre mellom HDL og VLDL og mellom HDL og LDL. Hemming av CETP fører til økning i HDL-kolesterol, men det er ukjent om denne mekanismen for å øke HDL-kolesterol også vil beskytte mot hjerte- og karsykdom. Personer med medfødt lav CETP har en lavere enn forventet forekomst av hjerte- og karsykdom. Det meste av HDL i plasma kommer fra lever og tarm, og ikke fra makrofager. Man tenker at for å øke kolesterol-efflux fra makrofager, må man øke antall HDL-partikler som kan motta kolesterolet. Disse spørsmål vil det ta noen år å få svar på. Som andre lipid-modifiserende medikamenter, affiserer CETP-hemmere andre lipider enn kun HDL-kolesterol.

I mellomtiden ble *ILLUMINATE*-studien av CETP-hemmeren torcetrapib stoppet tidligere enn planlagt i desember 2007 pga. økt hjerte- og karsykdom og dødelighet i torcetrapib-gruppen. Torcetrapib viste seg å blant annet ha ikke-ønskelige pleiotropiske effekter med økte blodtrykk og aldosteron-nivå. På AHA i år ble resultater av undersøkelser av andre CETP-hemmere presentert. *DEFINE* (Determining the efficacy and tolerability of CETP inhibition with anacetrapib) randomiserte ~1600 menn og kvinner med koronarsykdom eller høy risiko for koronarsykdom som stod på statiner, til anacetrapib (produsert av MSD) eller placebo. Studien hadde som primært endepunkt reduksjon i LDL-kolesterol ved uke 24, og sekundære endepunkter var endringer i andre lipider og endring i LDL-kolesterol etter uke 76. Sikkerheten i løpet av 76 uker var god, og det var en ~40 % reduksjon i LDL-kolesterol og ~138 % økning i HDL-kolesterol. I tillegg ble nivå av lipoprotein(a) redusert med ~36 %. Disse resultater er meget lovende for fremtidig

behandling, hvis kliniske nytteeffekter kan bekreftes i endepunktstudier.

Enda en ny måte å øke HDL-kolesterol på ble belyst ved AHA. ASSERT-studien undersøkte effekten av RVX-208 (produsert av Resverlogix), et apolipoprotein A-1-induserende medikament versus placebo hos stabile statin-behandlede pasienter med koronarsykdom. Man har sett i tidligere studier at medikamentet øker pre-beta HDL og α -1-(store) partikler, begge partikkeltyper som kan motta kolesterol fra

makrofager. Etter 12 uker ble det sett økning i apolipoprotein A-1 på 4-6 % med de høyeste 2 doser, økning i HDL-kolesterol på 6-8 % samt ingen signifikante endringer i andre lipider. Ikke-signifikante reduksjoner i CRP-nivå ble observert. Flere studier må til for å forstå nytten av denne interessante virkningsmåten. Det var en økning i store HDL-partikler, men betydningen av HDL-størrelse for hjerte- og karsykdom er fremdeles uklart.

HJERTESVIKT

Lars Gullestad, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Hjertesvikt/myokardfunksjon var representert som ett av syv hovedområder på årets kongress. I tillegg var en av fire "late breaking trials" satt av til hjertesvikt. Fire studier ble referert. Alle ga nyttig klinisk informasjon, og enkelte vil få betydning for klinisk praksis.

The Resynchronization/Defibrillator for ambulatory Heart failure Trial (RAFT).

Kardial resynkroniseringsterapi (CRT) er indisert hos pasienter med hjertesvikt, NYHA-klasse III-IV, EF < 35 % og QRS > 120 ms. Det har vært uklart om indikasjonsområdet burde utvides til også å omfatte pasienter i NYHA-klasse I-II. I RAFT-studien ville man teste hypotesen om at CRT også kunne være gunstig ved mildere former for hjertesvikt. 1798 pasienter med kronisk hjertesvikt, NYHA-klasse II-III, venstre ventrikel EF < 30 % og QRS-bredde \geq 120 ms (eller pacet rytme med QRS > 200 ms) ble randomisert til implantasjon av enten ICD alene eller en ICD med CTR (CRT-D). Gjennomsnittsalder var 66 år, 82 % var menn, 95 % stod på ACE-hemmere eller Angiotensin II-reseptorblokker og 90 % på betablokker. Gjennomsnittlig oppfølgingsstid var 40 måneder.

Det primære endepunkt, som var død eller hospitalisering for hjertesvikt, forekom hos 33,2 % i CRT-D gruppe versus

40,3 % ved ICD (hasard ratio 0,75 (95 % CI 0,64-0,87), $p < 0,001$). Totalt døde 186 av 894 CRT-D-pasienter sammenlignet med 236 av 904 pasienter med ICD. 5 års dødsrate var 28,6 % for CRT-D versus 34,6 % for ICD-alene (HR 0,75, (0,62-0,88), $p = 0,003$). Antall pasienter nødvendig å behandle (NNT) for å spare et liv utgjorde 14 over 5 år. Antall hospitaliseringer for hjertesvikt var henholdsvis 174 og 236 for CRT-D og ICD, dvs. 11 pasienter må behandles i 5 år for å spare en sykehusinnleggelse for hjertesvikt. Subgruppeanalyser viste at pasienter med QRS > 150 ms hadde bedre effekt enn dem med smalere kompleks, og det var en tendens til bedre effekt hos dem med venstre grenblokk sammenlignet med andre blokkeringer. Videre hadde pasienter i NYHA-klasse II like bra effekt som dem i klasse III.

Det er nå gjennomført 3 studier med CRT hos pasienter med mildere hjertesvikt: REVERSE, MADIT-CRT og nå RAFT. Alle studier peker på en effekt også i denne pasientgruppen, og ESC har kommet med nye anbefalinger hos pasienter med NYHA-klasse II der CRT anbefales ved EF < 35 % og QRS-bredde > 150 ms.

En ulempe med CRT er at ca. 30 % av pasientene ikke responderer på behandlingen. Et spørsmål som har vært reist, er om en bedre innstilling av AV-forsinkelse kan øke antall som responderer. I studien

Smart-Delay Determined AV Optimizatgion (SMART-AV) ble 980 pasienter som hadde fått implantert CRT-D, randomisert til en fiksert AV-forsinkelse på 120 ms, ekkokardiografisk optimalisering av AV-intervall eller optimalisering av AV-intervall etter kriterier innebygget i noen CRT-D-systemer. Det primære endepunkt var endring av venstre ventrikel endesystolisk volum etter 6 måneder, men det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Det var heller ikke forskjell i sekundære endepunkt som endediastolisk volum eller EF. Studien konkluderte med at å bruke tid på å optimalisere AV-intervall er bortkastet i den kliniske rutine.

Evaluation of the HeartWare HVAD Left Ventricular Assist device System for the treatment of Advanced Heart Failure: Results from the ADVANCE Bridge to Transplantation Trial.

I takt med at bruken av venstre ventrikelpumper (LVAD) har økt, har det blitt utviklet stadig flere nye pumper. En ny type pumpe, HVAD, er mindre, kan implanteres i perikard (dvs. trenger ingen egen lomme), og gir en kontinuerlig blodstrøm på 10 l/min. Fordelen er at den er lettere å sette inn med kortere operasjonstid, og faren for infeksjoner er redusert. I *ADVANCE*-registrerte man utkomme hos 140 pasienter med avansert hjertesvikt som fikk pumpen og sammenlignet resultatet med 499 pasienter inkludert i *Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support (INTERMACS)*-registeret). Det primære utkomme var suksess definert som overlevelse, transplantasjon eller eksplantasjon pga. bedret myokardfunksjon over 180 dager. Suksessraten var 92 % som er det beste som er rapportert med LVAD hittil, men ikke signifikant bedre enn registeret (90,1 %). Antall infeksjoner var redusert sammenlignet pasienter i registeret, men antall slag er fortsatt høyt; 7,1 % iskemiske og 2,9 % hemorragiske. LVAD er således et bra alternativ som bro til transplantasjon, mens bruken som langtidsterapi (destinasjonsbehandling) fortsatt debatteres.

The Effect of Eplerenone versus Placebo on Cardiovascular Mortality or Heart Failure Hospitalization in Subjects with NYHA class II chronic Systolic Heart Failure - EMPHASIS-HF).

Aldosteronantagonister har vist effekt hos pasienter med hjertesviktklasse III-IV (spironolakton i *RALES*) og ved hjertesvikt etter et akutt hjerteinfarkt (eplerenon i *EPHESUS*). Vi har imidlertid manglet data på effekten hos pasienter med mildere hjertesvikt. *EMPHASIS-HF* ble derfor startet for å teste hypotesen om at eplerenon ville medføre bedret klinisk status hos pasienter med mild hjertesvikt. Studien var en dobbeltblind, placebokontrollert studie hos 2737 pasienter med hjertesvikt, NYHA-klasse II, EF < 30 % eller 31-35 % med QRS > 130 ms, og som hadde vært hospitalisert siste 6 måneder. De ble randomisert til eplerenon i en dose på 25 mg x 1, økende til 50 mg x 1 eller til placebo på topp av annen behandling. Gjennomsnittsalder var 66 år, gjennomsnittlig EF 26 %, 69 % hadde iskemisk hjertesykdom, og bakgrunnsmedikasjon var god der 87 % brukte betablokkere og 94 % ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorblokkere. Over en periode på 34 måneder så man en signifikant reduksjon av det primære endepunkt, kardiovaskulær død og hospitalisering for hjertesvikt, hos pasienter behandlet med eplerenon (249, 18,3 %) sammenlignet med placebo (356, 25,9 %), HR 0,63 (0,54-0,74). Tilsvarende ble total dødelighet redusert, 171 (12,5 %) med eplerenon og 213 (15,5 %) på placebo (HR 0,76 (0,62-0,93)), og totalt antall hospitaliseringer ble redusert med 23 %. Av relevante bivirkninger forekom hyperkalemi hos 8,0 % og 3,7 %, hypokalemi 1,2 % versus 2,2 % ($p < 0,05$), nyresvikt 2,9 versus 3,1 % (ns) og gynekomasti 0,7 % versus 1,0 % (ns) på henholdsvis eplerenon-behandling og placebo.

Studien viste således at eplerenon reduserte dødelighet og sykehusinnleggelse. Selv om antall tilfelle med hyperkalemi var høyere med eplerenon var det få som ble trukket ut av studien av den grunn. En relativt høy forekomst av hyperkalemi tilsier imidlertid at pasientene må kontrolleres regelmessig. På bakgrunn av denne studien

vil sannsynligvis retningslinjene bli omskrevet der aldosteronantagonister anbefales ved systolisk hjertesvikt ved NYHA-klasse II-IV.

Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-hjertesvikt).

Innleggelser for akutt hjertesvikt er vanlig. Standard behandling har vært diuretika og ulike vasodilatorer. Nesiritide ble godkjent av FDA i 2001, men en metaanalyse av ulike studier i 2005 reiste spørsmålet om medikamentet kunne forårsake nyresvikt. ASCEND-HF ble derfor startet for å teste om nesiritide sammenlignet med placebo reduserte antall reinnleggelser og død samt bedret en dyspné-indeks hos pasienter med akutt forverring av hjertesvikt. 7141 pasienter med gjennomsnittsalder 67 år, ca. 80 % med tidligere påvist EF < 40 %, 60 % med iskemisk bakgrunn, og proBNP ca. 4500 pg/ml ble randomisert til infusjon med nesiritide eller placebo i opp til 7 dager på toppen av annen standard behandling med diuretika (95 %), inotrope medikamenter (4 %) og vasodilatorer (ca. 15 %). Det primære endepunktet, reinnleggelser eller død innen 30 dager, var den samme i de to gruppene, mens nesiritide ga en liten, men signifikant bedring av dyspné-indeks etter 6 og 24 timer sammenlignet placebo. Nesiritide hadde ingen uheldig effekt på nyrefunksjonen, mens antall episoder med hypotensjon var øket sammenlignet placebo.

Det ser således ut til at de høye forventningene man hadde til behandling med nesiritide ikke har slått til, og medikamentet har ingen plass i rutinebehandling av pasienter som innlegges med akutt hjertesvikt.

Som vanlig ved AHA var det mange interessante foredrag og studier som ble

presentert. Et forhold i behandling av pasienter med hjertesvikt som har vært omdiskutert, er telemonitorering. Det ble lagt frem 2 randomiserte studier der verdien av slik oppfølging ble testet. I "Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes (TELE-HF)" ble pasienter som hadde vært innlagt sykehus pga. hjertesvikt, randomisert til telefonoppfølging (n=826) eller vanlig behandling (n=827). Telefonoppfølging bestod i at pasientene daglig ringte inn og fortalte en telefonsvarer om sine symptomer og vekt. Dersom noe unormalt ble registrert ble de kontaktet. I tillegg fikk de en telefon hver måned for å høre om symptomer og om pasientene hadde depresjon. Etter 6 måneders behandling var det ingen forskjell mellom gruppene i forhold til død, sykehusinnleggelser, dager i sykehus eller andre viktige endepunkter.

I en annen tysk studie "Telemedicine Interventional Monitoring in Heart Failure" (TIM-HF) ble pasienter med kronisk hjertesvikt og som hadde vært sykehusinnlagt for dette siste 12 måneder eller hadde en EF < 25 % randomisert til telemonitorering (n=354) eller vanlig oppfølging (n=356). De brukte samme teknikk i forhold til telefonoppfølging som nevnt over. Etter en oppfølgingstid på 24 måneder var det ingen signifikant effekt av telemonitorering på død eller sykehusinnleggelser.

I utgangspunktet kunne man tenke seg at slik telefonoppfølging kunne være gunstig ved at pasientene kunne få behandling dersom de viste tegn på forverring. Disse to randomiserte studiene tyder imidlertid på at så ikke er tilfelle, slik at rutinemessig monitorering ved et slik interaktivt telefonsystem ikke har noen plass i klinikken. En slik oppfølging er relativt ressurskrevende.

HVA VAR NYTT PÅ ATRIEFLIMMEROMRÅDET?

Pål Smith, Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus.

AHAs årlige høstmøte fant denne gangen sted i Chicago. Det reduserte omfanget var kanskje det som slo oss mest. Uansett hva arrangørene fortalte om deltakerantallet så virket det i hvert fall mindre enn tidligere år. Finanskrise og politisk uro i verden kan være noen av forklaringene. Velorganisert var det imidlertid.

Av de store nyhetene var **ROCKET AF** (**R**ivaroxaban **O**nce-daily oral direct factor **X**a inhibition **C**ompared with vitamin-**K** antagonism for prevention of stroke and **E**mbolism **T**rial in **A**trial **F**ibrillation). Etter de meget gode resultatene med trombinhemmeren (faktor II) dabigatran som var lagt frem et år tidligere (**RELY**-studien), var vi naturligvis spent på om nok et prinsipp som blokkerte spesifikt en faktor i koagulasjonssystemet, ville vise seg effektivt.

ROCKET AF var en "non-inferiority"-studie på linje med **RELY**. I **ROCKET HF**-studien ble rivaroxaban (20 mg daglig x 1) sammenliknet med warfarin med målområde INR 2-3. Pasientpopulasjonen ble rekruttert fra en populasjon med økt slagrisiko. En noe redusert dose ble brukt til pasienter med redusert nyrefunksjon. Det ble anvendt dobbel blind og dobbel dummy design, som skiller studien fra **RELY** som var åpen med hensyn til warfarinbehandling. Primære endepunkter var hjerneslag eller non-CNS embolisme.

7131 ble randomisert til rivaroxaban-gruppen og 7133 ble randomisert til warfarin. Oppfølgingstiden var gjennomsnittlig

19 måneder. Hendelsesrater for de primære endepunktene var som i tabell 1

Når det gjaldt blødning, viste data hendelsesrater som vist i tabell 2.

En viktig dimensjon når det gjelder warfarinbehandling, er tiden pasientene er innenfor det terapeutiske målområdet (INR 2,0-3,0). I **ROCKET AF**-studien var pasientene i terapeutisk område 57,8 % av tiden.

Helt siden ximelagatran ble trukket fra markedet på grunn av levertoksisitet har slik bivirkning vært fryktet for de nye antikoagulantiaene. I denne studien var det ingen holdepunkter for at rivaroxaban hadde leverskadelige effekter.

En noe mindre klinisk studie som undersøkte effekten av omega-3 fettsyrer på risiko for gjennombrudd av symptomatisk atrieflimmer hos pasienter med paroxysmal flimmer druknet nok litt i presentasjonen av **ROCKET AF**. 663 pasienter inngikk i denne studien "Efficacy and safety of prescription omega-3-acid esters for the prevention of symptomatic atrial fibrillation" som varte i 24 uker. Det var ingen effekt av intervensjonsprinsippet, og resultatene var vel så klare at det neppe kommer flere studier i denne gaten.

ROCKET AF-studien var en av de viktigste begivenhetene på denne kongressen. Spørsmålet som nå melder seg er hvordan rivaroxaban "står seg" mot dabigatran. Er det forskjell på å hemme trombin i forhold til faktor Xa? Noen "head-to-head"-sammenlikning mellom de to vil vi aldri få, og størrelsesorden på effekt er vanskelig å vurdere på bakgrunn av designforskjeller mellom studiene, samt at pasientene i **ROCKET AF** hadde høyere risiko for hjerneslag (høyere gjennomsnittlig CHADS₂-score) enn pasientene i **RELY**-studien. Hva betyr ulik

Tabell 1

	Rivaroxaban	Warfarin	HR (95 % KI)	p-verdi
"On treatment"	1,70	2,15	0,79 (0,65-0,95)	0,015
"Intention to treat"	2,12	2,42	0,88 (0,74-1,03)	NS

Tabell 2

	Rivaroxaban	Warfarin	HR (95 % KI)	p-verdi
> 2 g% Hb-fall	2,77	2,26	1,04 (1,03-1,44)	0,576
Kritisk organblødning	0,82	1,18	0,69 (0,53-0,91)	0,007
Dødelig blødning	0,24	0,48	0,50 (0,31-0,79)	0,003

risiko i studiepopulasjonen? Hva betyr ulik oppnåelse av tid i terapeutisk område? Hva betyr en dose i forhold til to? Sist, men ikke minst, hva kommer medikamentprisen til å bety? Atrieflimmer er en folkesykdom med

ca. 70.000 affiserte i Norge. Selv om ikke absolutt alle skal ha antitrombotisk profylakse, er det mange nok til at prisen blir høy for et anstrengt helsebudsjett. Diskusjonen vil absolutt bli interessant.

REFERAT FRA AHA 2010 - KORONARSYKDOM

Frederic Kontrny, Volvat Medisinske Senter

CICERO (intrakoronar vs intravenøs abciximab hos STEMI-pasienter som behandles med primær PCI og trombeaspirasjon). Presentert av Y. L. Gu, Groningen, Nederland, og samtidig publisert i *Circulation* (2010;122:2709-17).

Bakgrunn/formål: GP IIb/IIIa-hemmende behandling med abciximab gitt i forbindelse med primær PCI reduserer mortalitets- og reinfarkt-raten ved akutt STEMI og har klasse IIa-anbefaling i de nye revaskulariseringsretningslinjene fra ESC. Nyere, mindre studier indikerer at høyere lokal konsentrasjon av medikamentet resulterer i ytterligere reduksjon av mortalitet og morbiditet. *CICERO*-studiets formål var å undersøke om intrakoronar administrasjon av abciximab var bedre enn intravenøs injeksjon mht. myokardreperfusjon hos STEMI-pasienter som ble behandlet med primær PCI og trombeaspirasjon.

Metoder: Dette var en singel-senter, prospektiv, randomisert, åpen studie med blindet endepunktsevaluering. Totalt 534 konsekutive STEMI-pasienter behandlet med primær PCI og trombeaspirasjon innen 12 timer etter symptomdebut ble randomisert til i.c. eller i.v. bolus abciximab 0,25 mg/kg. Pasientene ble forbehandlet med aspirin, heparin og klopidogrel. Primært endepunkt var komplett ST-segment-resolusjon. Sekundære endepunkt var myokard-"blush"-grad, residual ST-segmentdeviasjon, biokjemisk infarktstørrelse, 30 dagers totaldødelighet og et MACE-endepunkt (kombinasjonen av kardiovaskulær død, reinfarkt og ny revaskularisering av samme kar). Sikkerhetsendepunkt var blødning (basert på TIMI-klassifikasjonen) under sykehusoppholdet.

Resultat: Det var ingen forskjell i komplett ST-segmentresolusjon mellom i.c.- og i.v.-gruppene (64 % vs 62 %; $p=0,562$). Det var imidlertid høyere forekomst av myokardblushgrad 2/3 i i.c.- enn i i.v.-gruppen (76 % vs 67 %; $p=0,022$). Biokjemisk infarktstørrelse ble undersøkt i en subpopulasjon (46 % av studiekohorten) og var mindre i i.c. enn i i.v.-gruppen (maks. cTnT $\mu\text{g/L}$: 3,03 [0,95-5,8] vs 4,36 [1,43-8,56]; $p=0,008$). Det var ingen statistisk signifikant forskjell i øvrige endepunkt mellom i.c.- og i.v.-gruppen (totaldødelighet: 1,8 % vs 2,7 %; $p=0,5$, MACE: 5,5 % vs 6,1 %; $p=0,7$, alvorlig blødning: 3,7 % vs 3,4 %; $p=0,9$, mindre blødning: 7,7 % vs 6,8 %; $p=0,7$).

Forfatterne konkluderer med at i.c. administrasjon sammenliknet med i.v. injeksjon av abciximab ikke bedrer myokardreperfusjon bedømt ved komplett ST-segmentresolusjon. Men, i.c. administrasjon er forbundet med bedre reperfusjon vurdert ved myokard-blush-grad, og med mindre biokjemisk infarktstørrelse.

Kommentarer: I tillegg til en sterk plateaggregasjonshemmende effekt har GP IIb/IIIa-hemmeren abciximab trombolytisk og anti-inflammatorisk effekt. Kliniske studier av preparatet har i vesentlig grad brukt i.v. bolus + infusjon over 12 timer. Resultatene er imidlertid blandet hva gjelder nytten av tidlig behandling (før kateterisering). ESC-retningslinjene for revaskularisering anbefaler derfor mer selektivt bruk av GP IIb/IIIa-hemmere, kun til pasienter med høy intrakoronar tromberisiko.

Abciximabs potensielt gunstige effekter er til en viss grad doseavhengig, og i.c. administrasjon kan derfor være bedre

enn i.v. injeksjon. *CICERO* er så langt den største studien som sammenlikner i.c.- med i.v.-administrasjon av abciximab hos STEMI-pasienter som behandles med primær PCI, og som i tillegg får mer moderne behandling med trombeaspirasjon. I denne studien var det ingen forskjell i forekomst av det primære endepunktet, mens en tidligere, mindre studie (Thiele et al, *Circulation* 2008) påviste høyere forekomst av ST-resolusjon med i.c. vs i.v. abciximab. Det er imidlertid betydelige forskjeller mellom de to studiene: I sistnevnte studie hadde pasientene gjennomgående høyere risiko. Forbehandling med høydose klopidogrel og trombeaspirasjon var brukt i et mindre antall. Det er uklart hvorfor det er en diskrepans i resultatene mellom ST-segment-resolusjon og myokard blush-grad i *CICERO*. Som oftest er det godt samsvar mellom disse to parametrene. Forskjell i TIMI flow-grad pre-PCI (45 % i i.c.-gruppen og 33 % i i.v.-gruppen; $p=0.05$) kan være noe av forklaringen. Men effektene på blush-grad og biokjemisk infarktstørrelse er i seg selv interessante og åpner for mulig effekt på klinisk relevante endepunkt. *CICERO* var ikke dimensjonert for dette. Ytterligere spørsmål omkring abciximabs plass i STEMI-behandlingen (for eksempel ved samtidig bruk av mer potente ADP-reseptorhemmere (prasugrel, ticagrelor, elinogrel) og i forhold til bivaluridin (kfr. *HORIZONS AMI*-studien)) må også avklares. Pågående studier (*AIDA STEMI*, *IC-ClearLY* og *INFUSE AMI*) forventes å kunne gi svar på noe av dette.

REVEAL (i.v. erythropoietin i STEMI-pasienter). Presentert av S. V. Rao, Durham, USA.

Bakgrunn/formål: Prekliniske studier indikerer en kardioprotektiv effekt av erythropoietin. Slik behandling kan derfor ha en gunstig effekt i forebyggelse av myokardskade relatert til iskemi-reperfusjon. Formålet var å studere sikkerhet og effekt av epoetin alfa (EPO) i reduksjon av infarktstørrelse hos STEMI-pasienter som gjennomgår primær eller "rescue" PCI.

Metoder: Dette er en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert, multisentert studie. Den består av to faser: 1) Dose-eskaleringstudie mtp. sikkerhet; 2) Effekt-studie ved bruk av maksimal tolererbar EPO-dose. Inklusjonskriterier var STEMI

med TIMI flow 0/1 og revaskularisering innen 8 timer etter symptomdebut. Vellykket reperfusjon (\geq TIMI flow 2 og residuallesjon < 50 % i det infarktrelaterte karet). Primært endepunkt var infarkt-størrelse (% av venstre ventrikkel målt ved kontrast-MR) i forsyningsområdet til den infarktrelaterte åren 2-6 dager etter studiemediseringen. Sekundære endepunkt var infarktstørrelse etter 12 uker og venstre ventrikkels remodelering.

Resultat: Basert på resultat av fase 1 i studien valgte man en EPO-dose på 60 000 U for effekt-fasen. Totalt ble 138 pasienter randomisert til EPO eller placebo; av disse var 12 ukers kontrast-MR tilgjengelig hos 124 pasienter (90 %). Tid fra reperfusjon til infusjon av studiemedisinen var nærmere 3 timer.

Infarktstørrelsen var 15,8 % i EPO-gruppen vs 15,0 % i placebo-gruppen (p : ns). Det var heller ingen forskjell i de sekundære endepunkt. I en prespesifisert subgruppe av pasienter ≥ 70 år var infarktstørrelsen faktisk signifikant større i EPO-gruppen sammenliknet med placebo-gruppen ($p=0,03$). Et sikkerhetsendepunkt bestående av kombinasjonen av død, reinfarkt, stenttrombose, venøs tromboembolisme og hjerneslag forekom også signifikant hyppigere i EPO-gruppen enn i placebo-gruppen ($p=0,04$).

Forfatterne konkluderer med at det ikke foreligger holdepunkt (basert på denne og tidligere studier) for at EPO har noen positiv effekt etter reperfusjon for STEMI.

Kommentarer: Studien har flere svakheter og en nøyer seg her med å referere momenter belyst av R. Bolli, Louisville, USA, som var invitert til å diskutere studien. Dette var det nærmeste en kan komme en "akademisk slakting" av en studie. Hovedpoenget var at prekliniske data på en evt. gunstig effekt av EPO var svært utilstrekkelig. Dessuten er det utenkelig at en behandling som startes 3 timer etter reperfusjon skulle kunne ha noen effekt. Han fortsatte med å referere at gjennom de siste 40 år har det vært foretatt studier av tusenvis av behandlingsformer som hevdes å redusere infarktstørrelsen i dyremodeller, og det har vært foretatt over 50 kliniske studier hvorav alle enten har vært negative eller inkonklusive. Det har så langt ikke vært

mulig å reprodusere effekter fra dyrestudier i kliniske materialer. Mye av årsaken til dette ligger i dårlig kvalitet på de prekliniske studiene. På tross av at betydelige resurser har vært brukt på disse forsøkene finnes det fortsatt ingen infarktbegrensende behandling tilgjengelig for klinisk bruk. *National Heart Lung and Blood Institute* i USA har derfor tatt initiativ til å etablere et konsortium som skal gripe fatt i denne problemstillingen (CAESAR: Consortium for preclinical assessment of cardioprotective therapies; <http://nihcaesar.org/>). Formålet er å drive rigorøs preklinisk utprøving av kardioprotektive behandlinger basert på forsøksmetoder som brukes ved kliniske multisenterforsøk.

GRAVITAS (Gauging Responsiveness with a VerifyNow Assay – Impact on Thrombosis and Safety Trial). Presentert av M. J. Price, LaJolla, USA.

Bakgrunn/formål: Graden av plateraktivitet varierer betydelig blant pasienter på klopidogrel-behandling. Flere studier har vist at høy residual plateraktivitet under pågående klopidogrel-behandling predikerer dårligere langtidsresultater etter PCI. Formålet var å undersøke om høydose klopidogrel var mer effektiv enn standard dose klopidogrel i forebyggelse av kardiovaskulært relaterte hendelser etter PCI hos pasienter som høy residual plateraktivitet.

Metoder: Pasienter som fikk utført elektiv eller akutt PCI med innsetting av medikamentavgivende stent, ble testet for plateraktivitet med VerifyNow P2Y12 12-24 timer post-PCI, og de med høy residual plateraktivitet (PRU \geq 230) (HRPR) ble så randomisert til høydose klopidogrel (ladningsdose 600 mg etterfulgt av 150 mg daglig) eller standarddose klopidogrel (75 mg daglig) i 6 måneder. Primært endepunkt var kombinasjonen av kardiovaskulær død, nonfatalt myokardinfarkt og stenttrombose etter 6 måneder. Et sekundært endepunkt var (ikke-randomisert) sammenlikning av forekomst av det primære endepunktet ved 6 måneder mellom pasienter med og uten HRPR. Sikkerhetsendepunkt var moderat og alvorlig blødning (GUSTO-klassifikasjon) etter 6 måneder.

Resultat: I alt 5429 pasienter ble screenet med VerifyNow P2Y12. Av disse hadde 2214 (41 %) HRPR og ble randomi-

sert til en av de to klopidogrel-dosene. Over 50 % av pasientene i begge klopidogrel-doseringsgrupper ble gitt en ladningsdose på 600 mg klopidogrel.

Pasienter i høydose klopidogrel-gruppen hadde signifikant lavere PRU-verdier enn dem i standarddosegruppen ved 30 dager og 6 måneder. Det var ingen forskjell i forekomst av det primære endepunktet mellom de to klopidogrel-gruppene (2,3 % vs 2,3 %; p: ns), og det var heller ingen signifikant forskjell i blødninger.

Sammenliknet med pasienter uten HRPR hadde de med HRPR signifikant høyere alder, høyere BMI, og mer forekomst av diabetes mellitus og redusert nyrefunksjon. Det ble observert en ikke-signifikant trend i retning av høyere forekomst av det primære endepunktet hos pasienter med HRPR sammenliknet med dem uten dette (2,3 % vs 1,4 %; p:ns).

Forfatterne konkluderer med at høydose vs standarddose klopidogrel har en moderat farmakodynamisk effekt hos pasienter med HRPR, men at høydose klopidogrel ikke reduserer forekomsten av kliniske endepunkt etter 6 måneder. Høydose klopidogrel er heller ikke forbundet med øket blødningsforekomst.

Kommentarer: GRAVITAS er så langt den største randomiserte studien som tester klopidogrel 150 mg vs 75 mg i pasienter med høy residual plateraktivitet. I en tidligere sammenlikning av flere laboriemetoder (POPular-studien referert av undertegnede i *Hjerteforum* 1/2010) har VerifyNow P2Y12 vist seg å være en god metode, ikke bare for påvising av høy plateraktivitet, men også for å predikere kliniske kardiovaskulære hendelser relatert til manglende effekt av klopidogrel på individuelt nivå. Det er flere mulige årsaker til at GRAVITAS kom ut med et nøytralt resultat. For det første kan teoretisk HRPR ansees som en risikomarkør og ikke en modifiserbar risikofaktor. Videre forutsatte den statistiske beregningen en relativ risikoreduksjon på 50 %, hvilket trolig har vært et for høyt estimat for effekt av 150 mg vs 75 mg. En annen åpenbar svakhet hefter også ved den statistiske styrkeberegningen: Det ble forutsatt en hendelsesrate på 5 %, mens den observerte raten var 2,3 %, hvilket reduserer den statistiske styrken ytterligere. Dette

gjør at studien ikke definitivt kan utelukke en gevinst av mer skreddersydd dosering av klopidogrel, bl.a. basert på måling av residual plateraktivitet. Hele problemstillingen får imidlertid noe begrenset verdi ved at nyere og mer potente ADP-reseptorhemmere er tilgjengelig hvor antallet av hypo-/non-respondere i stor grad er eliminert.

BASKET-PROVE (late cardiac death and myocardial infarction associated with late stent thrombosis in large vessel stenting after 1st and 2nd generation drug-eluting compared with bare-metal stents). Presentert av C, A, Kaiser, Basel, Sveits og publisert i *New England Journal of Medicine* (2010;363:2310-9).

Bakgrunn/formål: Flere studier (bl.a. *BASKET-LATE*) indikerer at pasienter med koronarsykdom som omfatter større arterier (dvs. diameter ≥ 3.0 mm), har forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser etter PCI ved bruk av førstegenerasjons medikamentavgivende stenter. Formålet med denne studien var å avklare hvorvidt dette var et reelt funn og i så fall om dette også er tilstede ved bruk av annengenerasjons medikamentavgivende stenter.

Metoder: Prospektiv, randomisert, multisenter, multinasjonal studie. Pasienter med indikasjon for PCI (av ulike årsak) og i behov av $\geq 3,0$ mm stent ble randomisert til 1. generasjons sirolimus-avgivende stent (Cypher select[®]), kobolt-krom-metallstent (Vision[®]), eller 2. generasjons everolimus-avgivende stent (Xience V[®]). Alle pasienter ble gitt aspirin og klopidogrel i minst 1 år etter PCI. Det primære endepunktet var kombinasjonen av kardiovaskulær død og non-fatalt myokardinfarkt etter 2 år. Sekundære endepunkt omfattet bl.a. sene kardiovaskulære hendelser (7-24 mnd.) og ny revaskularisering.

Resultat: Totalt ble 2314 pasienter randomisert i studien. Komplet oppfølging over to år omfattet 97 % av pasientene. Det primære endepunktet forekom hos 2,6 % av pasientene i sirolimus-stentgruppen, 3,2 % i everolimus-stentgruppen og 4,8 % av dem som fikk metallstent. Forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikant. Det var heller ingen forskjell i forekomst av sene kardiovaskulære hendelser eller i forekomst av død, myokardinfarkt eller stenttrom-

bose. Behovet for ny revaskularisering av infarktrelatert arterie var signifikant lavere i de medikamentavgivende stentgruppene i forhold til metall-stentgruppen (3,7 % i sirolimus-, 3,1 % i everolimus- vs 8,9 % i metall-stentgruppen; p henholdsvis 0,005 og 0,002), og uten signifikant forskjell mellom de to medikamentavgivende stentgruppene. Dette medførte at det sekundære endepunktet bestående av død, myokardinfarkt eller ny revaskularisering av infarktrelatert åre var signifikant redusert i de medikamentavgivende stentgruppene i forhold til metall-stentgruppen (p henholdsvis 0,009 og 0,005).

Forfatterne konkluderer med at det ikke ble funnet forskjell i forekomst av død eller myokardinfarkt mellom gruppene som ble behandlet med sirolimus-, everolimus- eller metall-stent. Det var en signifikant reduksjon i behov for ny revaskularisering av infarktrelatert kar i de to medikamentavgivende stent-gruppene vs. metall-stentgruppen, uten innbyrdes forskjell mellom sirolimus- og everolimus-gruppen.

Kommentarer: Først og fremst bidrar studien til å avklare at bruk av førstegenerasjons (sirolimus) medikamentavgivende stenter i større kar sannsynlig ikke er forbundet med øket forekomst av kardiovaskulære hendelser i forhold til metallstenter, eller for den saks skyld 2. generasjons medikamentavgivende stenter. *BASKET-LATE* studien har da også vært den eneste hvor en slik forskjell har vært observert ved behandling av større kar. Det må imidlertid tas forbehold om at forekomsten av kardiovaskulære hendelser var betydelig lavere enn kalkulært (4,8 % vs 6,0 % ved 24 måneder). Dette gjaldt også predikert vs. observert hendelsesrate ved bruk av medikamentavgivende stenter (10,5 % vs. 2,6 % og 3,2 %). Dette medfører at en ikke kan utelukke at det allikevel er en mindre forskjell mellom gruppene. Et annet viktig moment er at studien gir støtte for at metallstenter fortsatt har sin plass i behandling av slike pasienter uten at en løper økt risiko for død eller myokardinfarkt i forhold til bruk av medikamentavgivende stenter. En må imidlertid påregne betydelig øket behov for gjentatte revaskulariseringsprosedyrer ved bruk av metallstent.

KARDIOVASKULÆR AVBILDINGSMETODER

Anders Opdahl, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål og Institutt for kirurgisk forskning, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet/UiO

Rundt 3700 abstrakter ble akseptert for presentasjon på årets *AHA Scientific Sessions*. Innen hjerteavbildning fordelte disse seg mellom ekkokardiografi og MR med over 300 abstrakter hver og CT og nukleærmedisin med over 100 hver.

Mange gode norske "imaging"-abstrakter ble presentert på kongressen og er gjengitt annet sted i dette nummer. Spesielt skal nevnes Kristina Haugaa, Kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet, som hadde fire muntlige presentasjoner innen arytmi/ekkokardiografi. I studiene ble målinger av myokard-deformasjon med *speckle tracking*-ekko (STE) brukt innen diagnostikk/risikofatrisering av pasienter med risiko for arytmi. Studiene ga håp om at dette kan være et nyttig klinisk verktøy i fremtiden.

Det var imidlertid få store nyheter innen avbildning. En rekke ekkokardiografi-abstrakter ble presentert hvor nye kombinasjoner av *strain/strain rate* med STE ble undersøkt som prediktorer for respons på CRT-behandling. Det ble heller ikke i år lagt frem veldig overbevisende funn som skulle styrke ekkokardiografis plass i seleksjonen av pasienter for CRT. En del 3D/4D ekkobaserte tilnærminger ble også presentert, både for vurdering av dyssynkroni og klaffepatologi. Innen MR var det flere abstrakter som indikerte at gadolinium overestimerte infarktstørrelse ved *delayed enhancement*-analyser for kvantifisering av infarsert område. Koronar CT-angiografi ble omtalt i flere arbeider hvor det ble hevdet at den nyeste teknologien med multi-slice-scannere ga en relativ reduksjon av strålingsmengde. Nukleærmedisinske metoder var kanskje noe høyere representert enn tidligere år med flere interessante studier.

Henri Roukoz, University of Minnesota, presenterte en studie som indikerte at venstre ventrikel non-compaction (mangelende modning av ventrikelmyokard)-kardiomyopati (LVNC) er underdiagnostisert ved bruk av ekkokardiografi på grunn av lav sensitivitet, i motsetning til MR som

har betydelig høyere sensitivitet. Forekomsten av LVNC er også trolig høyere enn hittil antatt, siden ekkokardiografi har vært brukt som referansem metode. Av 125 pasienter som fikk LVNC-diagnose basert på MR fikk knapt 40 % diagnosen ved bruk av ekkokardiografi. Forekomsten av hjertesvikt var ca. 40 %, noe som er høyere enn tidligere beskrevet. Ca. 30 % hadde MR-basert EF under 45 %, og insidensen av ventrikkelta-kykardi var på ca. 25 %. I tillegg rapporterte forfatterne at 3 % fikk hjerneslag og 3 % fikk plutselig død. Forfatterne la vekt på at studien var basert på et enkeltcenter-materiale, noe som var en viktig begrensning, men understreket samtidig behovet for å få utført flere studier på LVNC-diagnostikk.

Den prediktive evnen til CT-angiografi for koronarsykdom ble undersøkt i studien "Reliability of Cardiac CT for the Detection of Significant Luminal Narrowing: Results From the Study of Myocardial Perfusion and Coronary Anatomy Imaging Roles in CAD (SPARC) Trial" og ble presentert av *Marcelo DiCarli*, Brigham and Women's Hospital. Drøyt 3000 pasienter ble inkludert i den prospektive multisenterstudien hvor snaut halvparten hadde kjent koronarsykdom og de resterende moderat sannsynlighet for koronarsykdom. Pasientene ble fulgt i to år, og det primære kompositte endepunktet var død/hjerteinfarkt. Ved to års oppfølging hadde det primære endepunktet inntruffet hos 2,9 %. Både SPECT, PET og koronar CT-angiografi predikerte hendelsene, og de viste også tilleggseffekt utover kjente risikofaktorer som alder, diabetes, tidligere hjerteinfarkt, ACB-operasjon og angina. Det ble også vist til en kommende studie hvor kostnads-/nytteverdien av disse teknikkene vil bli studert.

Leslee Shaw, Emory University School of Medicine, presenterte data fra WOMEN-studien ("Comparative Effectiveness Of Exercise Electrocardiography Versus Exercise Electrocardiography Plus Myocardial Perfusion SPECT In Women With Suspected Coronary Artery Disease:

Results From The What's The Optimal Method For Ischemia Evaluation In Women Trial"). I studien ble tilleggseffekten til SPECT utover arbeids-EKG undersøkt for diagnostisering av koronarsykdom hos kvinner. Multisenterstudien inkluderte drøyt 800 middelaldrende og eldre postmenopausale kvinner med typiske eller atypiske brystsmertor og eller dyspné. Halvparten ble randomisert til arbeids-EKG alene og halvparten til SPECT i tillegg til arbeids-EKG. Det primære kompositt endepunktet bestod av koronar død, hjerteinfarkt, innleggelse for ustabil angina eller hjertesvikt. Det ble konkludert med at det var tilsvarende hyppighet av endepunkter i løpet av to års observasjon i gruppen med arbeids-EKG alene, som i den med SPECT i tillegg. Forutsatt evne til å gjennomføre testen var arbeids-EKG alene like effektiv og kostnadseffektiv som kombinasjonen arbeids-EKG/SPECT hos kvinner med lav til moderat risiko for koronarsykdom.

Andrew Einstein, Columbia University Medical Center, presenterte en retrospektiv enkeltcenter-studie som konkluderte med at i underkant av 40 % av pasienter som ble undersøkt med perfusjons avbildning opplevde gjentatte undersøkelser og ble eksponert for stråledoser på 121 mSv, et nivå som er assosiert med økt kreftfare. Imidlertid var populasjonen som ble utsatt for repeterte undersøkelser, eldre og med høyere forekomst av etablert koronarsykdom enn gjennomsnittet i den amerikanske befolkningen, noe som påvirker risiko-/nytte-forholdet i retning av nytte.

Selv om de store nyhetene utble også i år, var det nok en gang en stor mengde spennende studier som ble presentert. Risiko-/nytte-vurderinger ble i økende grad trukket frem, noe som er svært relevant for fremtidig evaluering av nye avbildningsteknikker.

ARYTMIER

Jan P. Amlie, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Chicago startet som et handelssted midt i USA hvor store penger skiftet eiere og hvor den italienske mafia herjet for knapt hundre år siden. Mange nordmenn har satt sitt preg på byen. Arkitektonisk er Chicago preget av Bauhaus-tradisjonen med sitt utspring i Tyskland. Norske arkitekter var også preget av denne funksjonalistiske tradisjon. Da fascistene tok makten i Tyskland flyktet de beste arkitektene til USA og tegnet blant annet de mange skyskraperne i Chicago.

Kongressenteret ligger vakkert til, og det er en glede å komme inn der for å høre på presentasjonene og diskutere posterne.

Det amerikanske helsevesenet står på høyeste politiske dagsorden fordi man trenger reformer i et meget urettferdig system. Fokus på tilstander som kan behandles effektivt og med høy kvalitet, fremheves som avgjørende av mange i et samfunn preget av den økonomiske krisen.

I USA implanterer man inn betydelig flere ICD-er enn i Norge per innbygger.

I RAFT-studien la man til biventrikulær pacemaker til ICD, og man fant et 25 % fall i risiko for død og hospitalisering hos pasienter med mild til moderat hjertesvikt. Denne dobbeltblindede multisenterstudien med pasienter i funksjonsgruppe II og III, EF \leq 30% og breddeforøket QRS-kompleks ga derfor et positivt resultat.

Medaljens bakside er at 30 % av alle pasienter som har fått en biventrikulær pacemaker, ikke blir bedre etter innleggelsen. Kan en optimalisering av AV-knutetiden bedre på dette? SMART AV-studien var designet for å svare på dette spørsmål. Dette var også en randomisert multisenterstudie hvor man sammenliknet en empirisk og fiksert AV-knuteforsinkelse ved CRT (120 ms) mot en algoritme for AV-knuteforsinkelse konstruert etter ekkofunn. Man fant ingen nytteeffekt av å manipulere AV-knuteforsinkelse hos pasienter med biventrikulær pacing. Dette betyr ikke at en og annen ikke kan ha nytte av en litt lengre PQ-tid, spesielt

kvinner i følge studien. Pasientene ble fulgt i 6 måneder.

En av de viktigste mål ved behandling av atrieflimmer er å hindre slag. Marevan benyttes i stor stil til dette formålet. Alle kardiologer vet hvor vanskelig innstillingen av INR kan være hos enkelte pasienter. I en "plenary"-sesjon på mandag kunne man med rimelig sikkerhet angi at to gener CYP2C9 og VKORCI affiserer warfarinresponsen. Testing av disse gener kan bli aktuelt i fremtiden. Men dette er usikkert siden dabigatran (trombinhemmer) eller nye faktor X-hemmere kan komme til å erstatte warfarin. Tiden vil vise hvilken vei vi vil gå i antikoagulasjonsbehandlingen.

En annen presentasjon handlet om tamponade ved atrieflimmerablasjon. Var det mer komplikasjoner hos dem som hadde lav INR (under 2,0) sammenliknet med dem som hadde ønsket terapeutisk nivå? I dette lille materialet fant man ikke at antikoagulasjon var ekstra farlig.

Dette er spesielt viktig fordi det ofte oppstår embolier ved atrieflimmerablasjoner som ikke er påvisbare ved vanlig klinisk undersøkelse, og det er nødvendig å hindre slike mikroembolier med Marevan. Det er usikkert hva slike embolier betyr på lang sikt. Vi vet imidlertid at pasienter med atrieflimmer oftere lider av demens enn pasienter med sinusrytme. Hvilke enkeltfaktorer under prosedyren som gir mest småembolier, er foreløpig ukjent.

Ablasjon for atrieflimmer er ikke ufarlig, som alle kardiologer vet, og det er derfor viktig at denne behandlingen brukes med vett og fortstand slik at man ikke blir presset av useriøse leger og overentusiastiske pasienter. Ablasjon som første behandling ved paroksyttisk atrieflimmer synes nærmest useriøst.

Menn henvises oftere til ablasjon enn kvinner. Kvinner har imidlertid oftere komplikasjoner i lysken enn menn i følge det tyske ablasjonsregistret. Suksessraten er imidlertid uavhengig av kjønn.

I Tyskland og andre land utfører man ablasjoner hos pasienter over 70 år. Ablasjonene kan utføres med suksess, men dødeligheten er høy etter 1 år. Dødeligheten er imidlertid relatert til andre sykdommer enn hjertesykdommer (igjen data fra det tyske registret). Ablasjon av atrieflutter, AV

nodal reentry-arytmi og arytmibetinget av aksessorisk bane kan utføres uten større komplikasjoner hos de gamle dersom man er nøye med å velge ut de rette pasientene i følge det tyske registret. Dør en pasient av cancer et halvt år etter prosedyren, er ikke en ablasjon en god behandling for den pasienten.

Som kjent skjer det en dramatisk endring i bruken av gentesting hos hjertesyke pasienter. Mange klinikere og også forskere føler seg ganske utenfor i de diskusjonene som føres. For mer opplysning kan man søke på www.nlm.nih.gov/medlineplus. Generelt kan man si at for mono-gen-sykdommer, lang QT-tid, hypertrofisk kardiomyopati, arytmogent dysplastisk hjerte, katekolaminerg polymorf VT etc. er genetisk testing nyttig. Genetisk testing har foreløpig mindre nytte ved polygene sykdommer, som koronarsykdom, hypertensjon etc.

Er det mulig med en *in vitro* test å predikere hvilke medikamenter som er best ved arvelige arytmogene sykdommer? En slik test har man forsøkt å lage ved universitetet i Nashville.

Man har i første omgang konsentrert seg om en CPVT-modell (katakolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi). Her ligger sykdommen oftest i en genfeil i ryanidinreseptoren. Forskerne hadde funnet ut at flekainid og spesielt propafenone var effektive i musemodellen. Ingen har vel forsøkt disse medisiner ennå ved denne sjeldne tilstanden hos menneske.

Når det gjelder arytmier generelt, må man ha en trigger og et substrat. Triggeren er ektopisk aktivitet, enten den er fra en lungevene eller fra et fokus i en av ventriklene. Skjer fyringen raskt nok og det foreligger korte refraktærperioder kan man utløse en arytmie som ved atrieflimmer. Her er en annen effekt involvert, den såkalte proximity-effekten som gjør at aksjonspotensialene blir svært korte.

For å få en reentry-rytme må man ha en forsinket ledning i et område, f.eks. interstitiell fibrose eller ulike brede aksjonspotensialer. Begge disse tilstander gir en inhomogen repolarisering.

Foreløpig kan man ikke påvise dette i et bankende hjerte annet enn ved invasive og meget tidkrevende teknikker. *Strain*-ekkokardiografi viser kontraktilitet i forskjellige

avsnitt av hjertet. Den elektriske aktiviteten er nært knyttet opp mot den mekaniske aktiviteten, og man har mulighet for å måle en mekanisk dispersjon (spredning) uten fare for pasienten.

Det viser seg at dersom man har en høy mekanisk dispersjon enten det er ved lang QT-tidsyndrom (ulike brede aksjonspotensialer) eller det er post-infarkt (senket ledning i visse områder) eller arytmogen dysplasisisk kardiomyopati (ledningshinder

i visse områder), indikerer øket mekanisk dispersjon øket tendens til maligne ventrikulære arytmier. Ved hypertrofisk kardiomyopati finner man interstitiell fibrose i septum som et sannsynlig arytmisubstrat.

Kristina Haugaa, Vibeke Almaas og Sebastian Sarvari sammen med Thor Edvardsen og undertegnede hadde flere presentasjoner om dette på AHAs møte i Chicago.