

ORIENTERING OM PÅGÅENDE NORSKE STUDIER: THE IMPROVE STUDY

Thuy Mi Nguyen og Daniela Melichova, Medisinsk avdeling, Sørlandet Sykehus

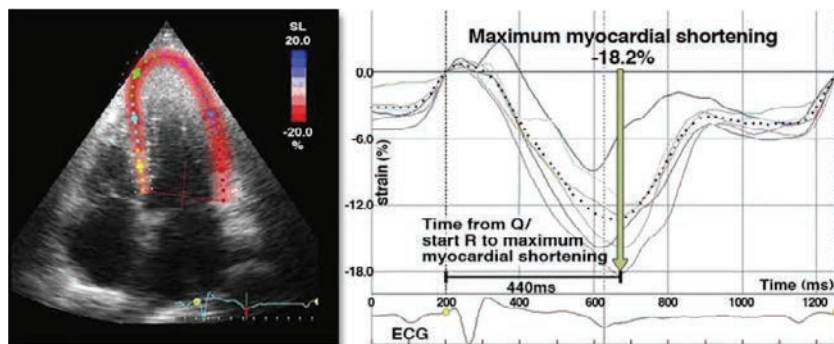
Bakgrunn

Hjerte- og karsykdommer er globalt en av de dominerende årsaker til sykdom og for tidlig død. Sentralt i valg av behandling er god diagnostikk med vurdering av prognose. Vurdering av venstre ventrikkels funksjon gjøres ved å måle venstre ventrikkels ejectionsfraksjon (VVEF). Måling av VVEF styrer ofte valg av behandling og gir viktig prognostisk informasjon (1,2). Definisjon av systolisk hjertesvikt med eller uten hjerteinfarkt er VVEF < 40 %. VVEF < 40 % øker risikoen for død og alvorlig arytmi. Valg av sekundærprofylaktisk medikamentell behandling har vist bedre overlevelse med angiotensin konvertase-hemmer, aldosteron reseptor-antagonist og betablokker gitt til pasienter med VVEF < 40 % (3-12). Implantering av hjertestarter (ICD) etter hjerteinfarkt bedrer også overlevelsen hos pasienter med hjertesvikt og VVEF < 35 % (13-17).

De siste 15 år har et nytt ultralydparameter, *strain*, vist å kunne beskrive venstre ventrikkelfunksjon bedre enn VVEF. *Strain* er et mål for deformasjon av hjertemuskelen gjennom hjertesyklus (20) (*strain*=tøyning, kontraksjon gir negativ *strain*). Myokardial *strain* er godt egnet til å undersøke redusert hjertemuskelfunksjon som følge av

hjerteinfarkt og hjertesvikt. Ved myokardial *strain* kan både regional og global hjertemuskelfunksjon undersøkes (21-23). *Strain* kan måles ved hjelp av både dopplertechnik (20) og *speckle tracking* (mønstergjennkjennning) (24,25). Global *strain* som mål for venstre ventrikkelfunksjon, vurdert ved måling av infarktstørrelse med MR som referansemåte, er bedre enn VVEF og er forbundet med langt mindre variabilitet (23,26-28). Metoden korrelerer godt med infarktstørrelse og gir bedre prognostisk vurdering enn VVEF (22,23.) Global *strain* predikerer kliniske hendelser minst like godt som VVEF og med mindre variabilitet i målingene (29). Global *strain* har også vist å forutsi ventrikulære arytmier og plutselig død bedre enn VVEF (33).

Mekanisk dispersjon, basert på variasjon i maksimal negativ *strain*, ser ut til å predikere arytmi uavhengig av VVEF (30-33). Mekanisk dispersjon defineres som standarddeviasjon av tid til maksimal negativ *strain* i en 16-segmentsmodell av venstre ventrikkelfunksjon som reflekterer kontraksjonens inhomogenitet. Enkelte studier indikerer at metoden kan brukes til bedre å identifisere pasienter med behov for ICD (30). Tidligere studier har vært små slik at resultatene først og fremst har vært hypoteseskapende.



Figur 1. Figuren viser ekkokardiografisk bilde av hjertet (venstre) og måleområdet i venstre ventrikkelfunksjon er merket rødt av programvaren som måler *strain* (høyre) (Haugaa et al, JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3:247-56).

Resultatene fra tidligere studier samlet sett taler sterkt for at global strain er et bedre parameter for venstre ventrikelfunksjon enn VVEF. Ettersom VVEF måler volumendringer i venstre ventrikkel er den et indirekte mål for hjertemuskel-funksjon, og målingen er subjektiv med tydelig variabilitet. Global *strain* derimot er et direkte mål av hjertemuskel-funksjonen i hele venstre ventrikkel og fremstår mindre avhengig av subjektive mål. Metoden har

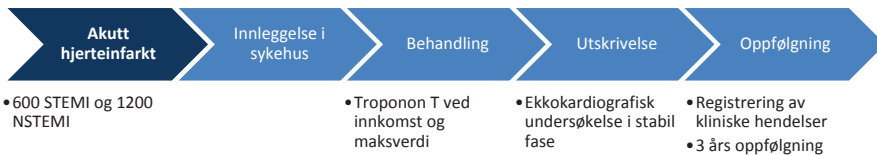
langt mindre variabilitet i målinger mellom ulike operatører.

Vi mener derfor at det er god grunn til å undersøke om global *strain* kan bedre prognostisk presisjon for pasienter med hjerteinfarkt og hjertesvikt. Videre mener vi at det er grunn til å undersøke om mekanisk dispersjon er en bedre metode for vurdering av arytmirisiko etter hjerteinfarkt og hjertesvikt.

Hypoteser

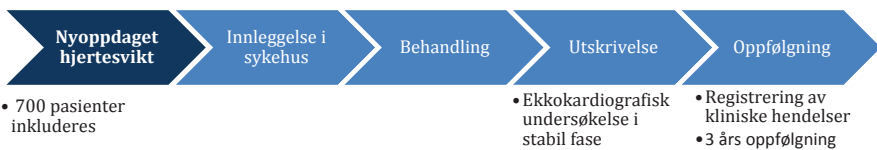
1. Global *strain* er bedre enn EF som prognostisk parameter hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt.

1800 pasienter inkluderes hvorav 600 med ST-elevasjonsinfarkt (STEMI) og 1200 med ikke ST-elevasjonsinfarkt (NSTEMI). Pasientene behandles etter gjeldende retningslinjer, og studien påvirker ikke valg av behandling. Det gjøres ekkokardiografisk undersøkelse i stabil fase før utskrivelse med måling av global strain og ejeksjonsfraksjon. Pasienten følges i 3 år med følgende kliniske endepunkter: død og ventrikulær arytmi.



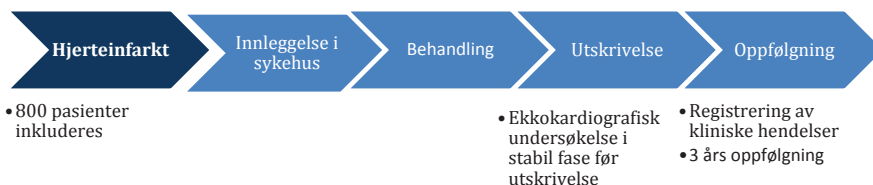
2. Global *strain* er bedre enn EF som prognostisk parameter hos pasienter med hjertesvikt.

Alle pasienter med nydiagnostisert hjertesvikt definert ved symptomer på hjertesvikt og med minst ett av følgende: redusert venstre ventrikelfunksjon og stuvning på røntgen thorax. 700 pasienter inkluderes. Pasientene behandles etter gjeldende retningslinjer, og studien påvirker ikke valg av behandling. Det gjøres ekkokardiografisk undersøkelse av venstre ventrikkel med beregning av VVEF og global *strain* i stabil fase før utskrivelse. Pasientene følges i 3 år. Endepunkter er død, reinnleggelse med hjertesvikt, arytmi, behov for hjertetransplantasjon eller *left ventricle assist device* (LVAD).



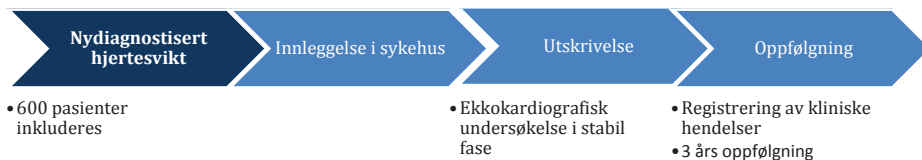
3. Global *strain* og mekanisk dispersjon er bedre enn EF til å forutsi alvorlig ventrikulær arytmi hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt.

800 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt inkluderes. Pasientene følges i 3 år med følgende kliniske endepunkter: plutselig død, hjertestans med vellykket gjenoppliving med ventrikelflimmer eller ventrikeltakykardi og ventrikeltakykardi uten hjertestans.



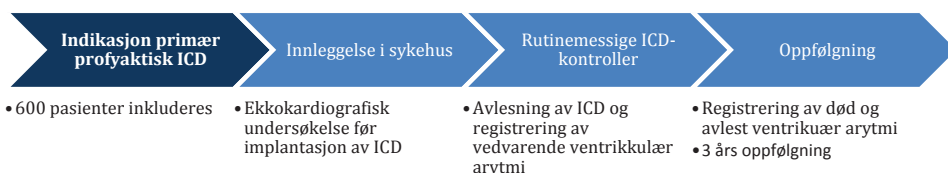
4. Global strain og dispersjon er bedre enn EF til å forutsi alvorlig ventrikulær arythmi hos pasienter med hjertesvikt.

600 pasienter med gjennomgått hjertesvikt inkluderes. Det gjøres ekkokardiografisk undersøkelse i stabil fase før utskrivelse. Pasientene følges i 3 år med følgende kliniske endepunkter: plutselig død, hjertestans med vellykket gjenoppliving med ventrikkelflimmer eller ventrikkeltakykardi og ventrikkeltakykardi uten hjertestans.



5. Global strain og dispersjon er bedre enn EF til å forutsi alvorlig arythmi hos pasienter som har fått ICD

600 pasienter planlagt for primærprofylaktisk ICD inkluderes. Det gjøres ekkokardiografisk undersøkelse før implantert ICD. Pasientene følges i 3 år med følgende kliniske endepunkter: død og vedvarende ventrikulær arythmi avlest på ICD ved vanlige kontroller.



Studiedesign

Prosjektet er en prospektiv multisenterstudie som startet i april 2014. Den er REK-godkjent fra mars 2013. Hovedveileder er professor, dr.med. Thor Edvardsen. Biveiledere: professor, dr.med. Otto Smiseth og førsteamanuensis dr.med. Kristina Haugaa ved Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet og dr.med. Harald Brunvand ved Sørlandet sykehus, Arendal. Stipendiater ved Sørlandet sykehus er dr. Thuy Mi Nguyen og dr. Daniela Melichova. Dr. Lars Gunnar Klæbo er stipendiat ved OUS.

Samarbeidende sentra er OUS, Rikshospitalet og OUS, Ullevål, Sørlandet sykehus Arendal, Sørlandet sykehus Kristiansand, Universitetssykehuset i Nord-Norge, St. Olavs Hospital, Vestre Viken Sykehus, Telemark sykehus, Stavanger universitetssjukehus, Rigshospitalet København, Universitetssykehuset i Leuven, Universitetssykehuset i Liege, Universitetssykehuset i Brussel og Silesian Center for Heart Disease i Zabrze Polen.

Alle pasienter innlagt med hjerteinfarkt og nyoppstått hjertesvikt samt pasienter planlagt for primærprofylaktisk ICD

inkluderes. Pasientens demografiske data, kardiovaskulær sykehistorie og risikofaktorer registreres. Ekkokardiografisk undersøkelse gjøres standardisert og først når pasienten er stabilisert og ferdig behandlet for sin akutte hendelse. Pasienter som skal ha ICD, blir undersøkt med ekkokardiografi før implantasjon. Opptakene sendes til Sørlandet sykehus Arendal for analyse. Død og ventrikulær arythmi registreres som kliniske endepunkter i alle studier etter 30 dager, 6 måneder, 12 måneder og deretter årlig i totalt 3 år. Stipendiatene samler inn kliniske endepunkter og følger pasientene gjennom planlagte kontroller.

Hensikten med *The Improve Study* er å studere om global strain er bedre enn LVEF som prognostisk parameter hos et stort antall pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt og med hjertesvikt. Vårt mål er å vise om metoden kan implementeres i daglig klinisk praksis i stedet for dagens bruk av LVEF med tanke på mer optimal seleksjon av riktig behandling til riktig pasient. Videre vil vi undersøke om måling av mekanisk dispersjon gir bedre vurdering av hvem som er utsatt for arytmihendelser og derved bedre grunnlaget for valg av ICD.

Referanser

1. St. John Sutton M, Pfeffer M, Plappert T, Rouleau J, Moye L, Dagenais G, Lamas G, Klein M, Sussex B, Goldman S. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89:68-75
2. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:30-36
3. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988;62:60A-6A.
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
5. Pouleur H, The SI. Results of the treatment trial of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol* 1992;70:135-6.
6. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
7. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
8. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *TLancet* 1999;353:9-13.
9. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
11. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
12. The Acute Infarction Ramipril Efficacy Study I. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
13. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
14. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
16. Lee KL, Hafley G, Fisher JD, et al. Effect of implantable defibrillators on arrhythmic events and mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002;106:233-8.
17. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
18. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, Carr JC, Holly TA, Lloyd-Jones D, Klocke FJ, Bonow RO. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: Prospective cohort study. *Heart*. 2008;94:730-736.
19. Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, Bax JJ, Nagel E. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1770-1777.
20. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by doppler echocardiography: Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102:1158-1164.
21. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:726-730.
22. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: A novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:630-633.
23. Vartdal T, Brunvand H, Pettersen E, Smith HJ, Lyseggen E, Helle-Valle T, Skulstad H, Ihlen H, Edvardsen T. Early prediction of infarct size by strain doppler echocardiography after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1715-1721.
24. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged

- magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789-793.
25. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1021-1029.
 26. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, Smith HJ, Ihlen H, Edvardsen T. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci*. 2007;113:287-296.
 27. Sjøli B, Ørn S, Grenne B, Ihlen H, Edvardsen T, Brunvand H. Diagnostic capability and reproducibility of strain by doppler and by speckle tracking in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:24-33.
 28. Sjøli B, Ørn S, Grenne B, Vartdal T, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:1232-1238.
 29. Sjøli B, Grenne B, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. The advantage of global strain compared to left ventricular ejection fraction to predict outcome after acute myocardial infarction. *Echocardiography* 2011;28:556-563.
 30. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T, Kongsgaard E, Loennechen JP, Skjaerpe T, et al. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:247-256.
 31. Haugaa KH, Edvardsen T, Leren TP, Gran JM, Smiseth OA, Amlie JP. Left ventricular mechanical dispersion by tissue Doppler imaging: a novel approach for identifying high-risk individuals with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2009;30:330-337.
 32. Sarvari SI, Haugaa KH, Anfinsen OG, Leren TP, Smiseth OA, Kongsgaard E, et al. Right ventricular mechanical dispersion is related to malignant arrhythmias: a study of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and subclinical right ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2011;32:1089-1096.
 33. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, Figulla HR, Poerner TC, Edvardsen T. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:667-73.