

# Oppdatering i trombokardiologi - Euro Thrombosis Summit - Oslo 8. - 10. oktober 2009

**Alf Åge Pettersen\*, Svein Solheim\*, Arnljot Tveit\*\* og Thomas Weiss\*. \*Hjertemedisinsk avdeling og Senter for klinisk hjerteforskning, Oslo universitetssykehus, Ullevål, \*\*Medisinsk avdeling, Sykehuset Asker og Bærum, Vestre Viken HF**

*Euro Thrombosis Summit*-møtet arrangeres med 2 års mellomrom i regi av "Working Group Thrombosis, European Society of Cardiology". Denne gangen ble møtet for første gang avholdt i Oslo, 8. - 10. Oktober 2009. Hovedarrangør var professor Harald Arnesen og professor Ingebjørg Seljeflot ved Senter for klinisk hjerteforskning, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Hele 54 originale foredrag ble presentert i løpet av 3 dager med enkelte parallellsesjoner i samarbeid med "Working Group Acute Cardiac Care". Møtet holdt et høy faglig nivå der internasjonalt anerkjente eksperter på sine fagområder deltok sammen med totalt 160 møtedeltagere fra hele Europa. Flere viktige temaer ble belyst.

Professor Freek Verheugt, Amsterdam, holdt et sammenfattende oversiktsforedrag om antikoagulasjonsbehandling ved koronar hjertesykdom og understreket betydningen av trombindannelse ved trombotiske komplikasjoner i koronararteriene ved akutt hjerteinfarkt. Professor Verheugt refererte også til flere studier som har vist overbevisende effekter av vitamin K-antagonister som warfarin på trombotiske hendelser og presiserte at trombingenerering spiller en svært viktig rolle i denne sammenheng. Videre understreket han viktigheten av optimal antikoagulasjonsbehandling med målområdet for INR 2,5 - 3,0 når warfarin blir gitt alene. Blodplattene spiller også en sentral rolle i den trombotiske prosess, og det ble fremlagt god dokumentasjon på at kombinasjonen av aspirin 75 mg x 1 og warfarin med INR 2,0-2,5 er det mest optimale antitrombotiske regime.

Trombindannelsen er sentral ved dannelsen av trombe i venstre ventrikkel hos pasienter med akutt fremreveggsinfarkt. Dette ble

belyst av Svein Solheim, Oslo, i sitt foredrag som omhandlet murale tromber hos pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt behandlet med akutt PCI. Blant 100 pasienter med akutt ST-elevasjons-fremreveggsinfarkt som ble vellykket PCI-behandlet i LAD ble det påvist venstre ventrikkeltrombe hos hele 15 % i løpet av de første 3 måneder. De fleste trombene ble oppdaget med ekkokardiografi i løpet av de første 7 dager. Alle pasientene ble behandlet med lavmolekylært heparin med overgang til warfarin for minst 3 måneder i tillegg til aspirin 75 mg x 1 og 4 uker med klopidogrel 75 mg x1. Kun 1 pasient utviklet iskemisk hjerneslag og alle pasientene var i live etter 1 år.

En spesiell sesjon tok for seg nyere antikoagulasjonsmidler ved koronar hjertesykdom og fokuserte på hemmere av faktor Xa og faktor IIa (trombin) gitt i akutfasen hos pasienter med koronar hjertesykdom og som sekundærprofylakse etter akutte trombotiske hendelser.

Professor Kurt Huber, Wien, fremhevet fondaparinax (indirekte hemmer av faktor Xa) som spesielt godt egnet ved akutt koronarsyndrom. Denne har også dokumentert mindre blødningskomplikasjoner sammenlignet med de mer tradisjonelle lavmolekylære midlene.

Erik Grove, Aarhus, la fram lovende resultater fra studier med rivaroxaban (direkte faktor Xa-hemmer, per oral) der resultater fra fase III-studier hos pasienter med atrieflimmer og pasienter med akutt koronarsyndrom er underveis.

Jan Eritsland, Oslo, fokuserte på bivalirudin (faktor IIa-hemmer) hos pasienter med akutt koronarsyndrom. Bivalirudin har dokumentert like god effekt og mindre blødninger sammenlignet med lavmolekylært heparin og Gp IIb/IIIa-reseptorblokker.

Siste del av sesjonen ble viet dabigatran (direkte trombinhemmer) hos pasienter med atrieflimmer. Professor Verheugt la fram lovende resultater fra en større studie der dabigatran sammenlignet med warfarin var like god, og faktisk bedre i høyeste dose, med hensyn til forebygging av emboliske komplikasjoner, og medikamentet ga færre intracerebrale blødninger hos pasienter med atrieflimmer.

Oppdatering på platehemmende midler ble gitt i en egen sesjon der professor Karsten Schror, Düsseldorf, gjennomgikk platefysiologi relatert til kliniske problemstillinger. Utviklingen av stadig mer effektive platehemmere er avhengig av at man kan unngå problemet med redusert respons av prodrug som klopidogrel og prasugrel som metaboliseres via CYP 450 og der interaksjoner med andre medikamenter påvirker dette systemet.

Professor Lars Wallentin, Uppsala, presenterte resultater fra fase III-studier med den nye platehemmeren ticagrelor som er en direkte og reversibel hemmer av P2Y12 ADP-reseptoren. Både på kort og på lang sikt fant man en signifikant reduksjon i antall kardiovaskulære hendelser i favør av ticagrelor sammenlignet med klopidogrel.

Professor Robert Storey, Sheffield, introduserte et nytt prinsipp i antiplatebehandlingen, nemlig en hemmer av trombinreseptoren PAR-1 på blodplatene. Denne nye måten å hemme blodplatene på vil kunne redusere aterotrombotiske hendelser med samtidig redusert blødningsrisiko da blodplatenes fysiologiske rolle i hemostasen påvirkes i mindre grad. Fase III-studier er underveis.

En egen sesjon var viet nyheter innen behandling med dobbel platehemming.

Steen Dalby-Kristensen, Århus, omtalte de gunstige metabolske egenskapene til prasugrel sammenlignet med klopidogrel og at prasugrel nå ble anbefalt nettopp på grunn av raskere og mer forutsigbar effekt hos pasienter med akutt koronarsyndrom. Professor Kurt Huber framhevet forskjellen i respons på ulike platehemmende medikamenter mellom individer og understreket at metabolismen via CYP-systemet er mer forutsigbar med prasugrel sammenlignet med klopidogrel.

Professor Franz-Josef Neumann, Bad Krozingen fulgte opp med å anbefale prasugrel, som nå er på markedet, til pasienter med akutt

koronarsyndrom.

Bakenforliggende mekanismer for manglende respons på platehemmere eller "residual platelet reactivity" som kanskje er et bedre begrep, ble viet en egen sesjon.

Professor Marco Cattaneo, Milano, presenterte en oversikt på dette fagområdet og mente at serumnivåer av tromboksen B2 er det beste målet for compliance og effekt av aspirin, men kan også påvirkes av pågående inflammasjon.

Alf-Åge Pettersen, Oslo, leder en stor prospektiv randomisert studie på 1000 koronarsyke pasienter som undersøkes med flere platefunksjonstester opp mot kliniske hendelser i løpet av 2 år. Han presenterte de første resultatene som går på manglende respons på aspirin. Han fokuserte på den manglende konsensus vi i dag har internasjonalt på "cut off"-grenser med de ulike platetestene korrelert til manglende respons. Standardisering av testprosedyrer og relasjon til kliniske hendelser ble etterlyst.

Erik Grove la fram interessante resultater som omhandlet umodne blodplater med innhold av RNA. Disse blodplatene kjennetegnes ved at de er store, aktive, inneholder mer COX2 enn modne plater og antallet er høyere hos diabetikere og røykere.

Professor Franz-Josef Neumann ga en oppdatering på det svært aktuelle området stentromboser, tidlige sentromboser 30-365 dager og sentromboser > 365 dager etter innsetting. Han konkluderte med at tidlige sentromboser inntreffer hos ca. 2 % og sannsynligvis har bare 1/3 av disse metallstenter. Tilsvarende tall for sentromboser (>365 dager) er ca. 0,6 % per år og er sannsynligvis uavhengig av om dobbel platehemming kontinueres etter 1 år. Videre framholdt professor Neumann at det i dag ikke er dokumentasjon på å kontinuere dobbel platehemmende behandling etter 6 måneder i motsetning til hva som er nedfelt i de siste europeiske retningslinjene.

En hel sesjon tok for seg aterotrombose hos diabetikere og bakenforliggende mekanismer.

Professor Thomas Wascher, Wien, fokuserte på den rolle hyperglykemi spiller for induksjon av frie oksygen-radikaler i mitokondriene og betydningen av frie fettsyrer i tillegg til AGE (advanced glycation end products).

Professor Nico Marx, Ulm, presenterte resultater som kan tyde på at insulin C-peptid kan være involvert i den aterosklerotiske prosess.

Eva Cecilie Knudsen, Oslo, presenterte resultater fra egen studie som viser at tidlig undersøkelse med oral glukosebelastningstest etter infarktdebut (<16 timer) ikke ga tilleggsinformasjon med hensyn til glukosetoleranse senere, trolig på grunn av stressfenomener i akuttfasen av et akutt hjerteinfarkt.

Thomas Weiss, Oslo/Wien, la fram egne resultater der han hos pasienter med metabolsk syndrom hadde beregnet en proinflammatorisk score (APPIA-score) av mRNA-verdier målt i fettvev som predikerte kardiovaskulære hendelser.

Prehospital trombolysedose hos pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt ble grundig belyst av professor Frans Van de Werf, Leuven, som refererte relevante kliniske studier og ga en oppdatering på området. Han framhevet at retningslinjene fra ESC åpner for trombolytisk behandling der pasientene er utenfor rekkevidde for PCI innen 90 minutter og der den fibrinolytiske behandlingen kan gis innen 3 (- 6) timer fra symptomdebut.

Ellen Bøhmer, Lillehammer/Oslo, presenterte hovedresultatene fra sin egen NORDISTEMI-studie i Norge som inkluderte 260 pasienter med akutt STEMI med lang transporttid til nærmeste PCI-senter. Alle inkluderte pasienter fikk prehospital trombolysedose og ble så randomisert til umiddelbar transport til PCI-senter eller innleggelse på lokalsykehus for videre infarktbehandling og deretter ut fra klinisk indikasjon elektiv koronar angiografi (gjennomsnittelig 5,5 dager etter infarktdebut). Pasienter som umiddelbart ble overført til PCI-senter for koronar angiografi hadde færre nye hjerteinfarkt og iskemiske hendelser, men uten forskjeller i livskvalitet mellom de 2 gruppene. Preliminære resultater har vist at merkostnadene for umiddelbar overføring til PCI-senter var beskjedne 400 euro per pasient sammenlignet med den "konservative gruppen".

Blødningskomplikasjoner hos pasienter med akutt koronarsyndrom som behandles etter gjeldende retningslinjer, ble omtalt i en egen sesjon.

Professor Agneta Siegbahn, Uppsala, ga en oversikt over risikofaktorer for kliniske hendelser og samtidig betydningsfulle blødninger hos pasienter med akutt koronarsyndrom. De viktigste prognostiske uheldige faktorene som ble framhevet var anemi, behov for blodtransfusjon, seponering av antitrombotisk medikasjon

og kronisk hyperkoagulabilitet. Det ble fokusert på blodplate-monocyt-interaksjoner og lokal trombingenerering.

Professor Robert Storey fokuserte på de mange ulike definisjonene på blødning som anvendes i studier, og dr. Joao Morais, Leiria, presenterte de viktigste kliniske studiene der han poengterte at pasienter med akutt koronarsyndrom og samtidig blødning har en betydelig dårligere prognose.

Pasienter som behandles med mer enn 2 platehemmende midler er mer utsatt for blødninger, og dette gjelder spesielt kvinner, de med lav kroppsvekt og pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Professor Greory Lip, Birmingham, understreket at betydningsfulle tromber i appendiks i atriet er fibrinrike og at forhøyete nivåer av D-dimer indikerer økt risiko for hjerneslag, også under antikoagulasjonsbehandling. Videre presenterte han også CHA(2)DS(2)-VASc-score som verktøy til å predikere hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer. Denne nye risikostratifiseringen er en videreutvikling av CHADS2-score og kan skille bedre mellom lav og moderat risiko, men er noe mer komplisert i bruk.

Arnljot Tveit, Bærum/Oslo, presenterte egne resultater som viste at forhøyete nivåer av den endogene fibrinolysehemmeren PAI-1 øker risikoen for residiv av atrieflimmer etter vellykket elektrokonvertering. Han kunne videre vise en sammenheng mellom PAI-1-nivåer og overvekt/BMI.

Professor Ingebjørg Seljeflot, Oslo, refererte fra egne studier som viser at den endogene hemmeren av nitrogenoksyd-syntase (ADMA) er en markør for endotel-dysfunksjon hos pasienter med atrieflimmer.

Professor Lars Wallentin, Uppsala, holdt et interessant og tankevekkende foredrag om veien videre med hensyn til forskningen innenfor trombokardiologi. Etter hans syn bør framtidig forskning fokusere på aterosklerotiske mekanismer og blødningskomplikasjoner. Videre framhevet han at mindre kliniske studier basert på mekanistiske studier sannsynligvis bør erstatte ekstremt kostbare multisenterstudier med "non-inferiority" design basert på lav hendelsesrate, noe det har vært fokusert på de siste tiår.