

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)

September 21-25, 2009, San Francisco

&

Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA)

November 14-18, 2009, Orlando

Ved de to store amerikanske kongressene, TCT og AHA, ble det presentert flere sentrale studier, og de to møtene gir til sammen en god faglig dekning innenfor invasiv og noninvasiv kardiologi. Selv om den norske deltagelsen ved begge kongresser har avtatt de siste årene, er det fortsatt stor oppslutning om referatene til Hjerteforum.

Resultatene fra SPIRIT IV som er en direkte sammenligning av 1. og 2. generasjons-DES (drug eluting stents), viser at det er et forbedringspotensiale i DES-æraen. 2-års data fra FAME indikerer at vi i større grad bør ta i bruk FFR-målinger av koronarstenoser av tvilsom betydning før evt. stentbehandling. Subgruppeanalyser i PLATO ble presentert både ved TCT og ved AHA og viser en bedre effekt av ticagrelor enn klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom. Ved TCT fikk vi også presentert 2 års oppfølgingsdata fra SYNTAX-studien som viser at stenting av venstre koronararteries hovedstamme kan forsvares med anvendelse av DES sammenlignet med kirurgisk behandling. Perkutan implantasjon av aortaventiler har etter hvert fått stor anvendelse internasjonalt, og vi har et oppsummeringsreferat av resultater oppnådd med TAVI. Antitrombotisk behandling er godt dekket i ett av referatene fra AHA. ARBITER 6-HALTS ble også fremlagt ved AHA, og denne studien vurderte niacin mot ezetimib i forhold til progresjon av carotis intima-media-tykkelsen, og vi venter nå spent på studier som eventuelt kan bekrefte en klinisk tilleggseffekt av niacin. Ett av referatene fra AHA beskriver flere lovende biomarkører ved akutt koronarsykdom, og fra TCT har vi referert PROSPECT-studien som kartlegger plakk-utviklingen over tid gjennom gjentatte IVUS-målinger. Fra AHA har vi dessuten fått en grundig gjennomgang av nye studier relatert til hjertesvikt. I denne sammenheng er bruk av biventrikulær pacing for å unngå utvikling av hjertesvikt også omtalt, og PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement) danner grunnlag for denne diskusjonen.

Vi takker referentene for deres innsats.

Dennis W.T. Nilsen
Stedlig redaktør

Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA)

Hjertesvikt

**Lars Gullestad, Hjertemedisinsk avdeling,
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet**

Under "Late braking trials" ble det lagt frem 4 studier som alle ga nyttig klinisk informasjon, og enkelte vil få betydning for klinisk praksis

Dosen av angiotensin II-blokkere ved hjertesvikt

Heart Failure End Point Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEEAL-studien)

Det har lenge vært spekulert på om dosen som brukes av angiotensin II-blokkere (ARB) ved hjertesvikt har betydning for langtidsprognose. I HEEAL-studien ville man teste hypotesen om at en høyere dose av losartan kunne gi en bedre effekt på sykkelighet og dødelighet ved hjertesvikt enn en lavere dose. I en dobbelt-blind, multisenterstudie i 30 land ble 3846 pasienter med kronisk hjertesvikt (HF) med NYHA-klasse II-IV, LVEF \leq 40 %, og intoleranse for ACE-hemmere randomisert til losartan i en dose på enten 150 mg/dag (n=1921) eller 50 mg/dag (n=1913).

Gjennomsnittsalder var 64 år, 69 % hadde NYHA-klasse II, EF 32 %, 28 % hadde atrieflimmer, 31 % hadde diabetes mellitus og pasientene var godt behandlet, bl.a. brukte 72 % betablokkere. Etter en median oppfølgingstid på 4,7 år var forekomsten av død eller hospitalisering for hjertesvikt, det primære endepunkt, 43 % i høydosegruppen og 46 % i lavdosegruppe (HR 0,90, 95 % KI 0,82-0,99, p=0,027). For det sekundære endepunkt totaldød var det ingen forskjell (HR 0,95, 95 % KI 0,84-1,04, p=0,24), mens antall hospitaliseringer for hjertesvikt eller kardiovaskulære årsaker var signifikant lavere i høydosegruppen enn lavdosegruppen (henholdsvis 11 og 12 % lavere). Det var flere bivirkninger i høy- vs lavdosegruppe (hypotensjon 2,8 vs 2,1 %, hyperkalemi 2,8 vs 1,9 % og forverret nyrefunksjon 7,1 vs 4,7 %), men dette medførte ikke flere avbrytelser av behandlingen.

Den kliniske implikasjonen av studien er at losartan bør titreres til 150 mg/dag eller høy-

este tolererte dose. Vi vet fra praksis at dosen av både ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorblokkere er lavere en anbefalt, slik at funnene fra denne studien sammen med tidligere funn i ATLAS-studien (høy vs lav dose lisinopril) og store kliniske studier med ACE-hemmere eller ARB tilsier at dosen av disse medikamentene bør titreres opp til anbefalt dose.

Betablokkerdosen ved hjertesvikt

Randomized Trial to Optimize the Dose and Efficacy of Beta-Blocker in Systolic Heart Failure: Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF-studien)

På tross av at betablokkere er anbefalt som førstevalg som behandling ved hjertesvikt og dose er anbefalt på bakgrunn av store randomiserte studier, har det bortsett fra noen mindre studier hittil ikke vært noen kliniske endepunktstudier for å vurdere om høyere dose av betablokkere er bedre enn lavere dose. I J-CHF studien ble 364 pasienter med kronisk hjertesvikt, NYHA-klasse II eller III og EF $<$ 40 % randomisert til karvedilol 2,5 mg/dag (n=119), 5 mg/dag (n=121), eller 20 mg/dag (n=120). Det primære endepunkt var sammensatt av totaldød eller hospitalisering for kardiovaskulære årsaker.

Gjennomsnittlig EF var 30 %, og de fleste hadde bakgrunnsmedikasjon med ACE-hemmer eller ARB. Etter en oppfølgingstid på 3 år var det ingen forskjell i det primære endepunktet. HR for pasientene i 5 og 20 mg gruppene var henholdsvis 0,86 og 1,004. Det var heller ingen forskjell i de sekundære endepunktene totaldød, eller totaldød og kardiovaskulær sykkelighet. En kritikk av studien var at den hadde lav styrke (studien ble anbefalt stoppet av "Data and Safety Monitoring Board" før planlagt antall pasienter på 1500 var inkludert) og støttes ikke av tidligere mindre randomiserte studier

og subanalyser fra de store kliniske betablokkerstudiene. Gjeldene anbefaling om at dosen av betablokker bør økes inntil anbefalt dosering basert på dose i store kliniske studier eller til høyeste tolerable dose endres således ikke av denne studien.

Intravenøs tilførsel av jern til hjertesviktpasienter med jernmangel (med eller uten anemi)

Ferric Carboxymaltose Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure with and without Anemia (FAIR-HF-studien)

Anemi kan bidra til redusert arbeidskapasitet og tretthet hos pasienter med hjertesvikt. Jernmangel er en viktig årsak til anemi, og korreksjon med jern til pasienter med anemi og jernmangel gir symptomatisk bedring. Jern er imidlertid sentral ikke bare for erytropoesen, men griper også direkte inn i cellenes oksidative prosesser. Hensikten med denne studien var derfor å evaluere hvorvidt behandling med intravenøs jern (jern-karboboxymaltose) bedrer symptomer hos pasienter med hjertesvikt og jernmangel med eller uten samtidig anemi. Studien var en randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert studie hos 459 pasienter med kronisk hjertesvikt, NYHA-klasse II-III, EF < 40 % (klasse II) eller < 45 % (klasse III), påvist jernmangel (ferritin < 100 µg/l, eller 100-299 µg/l samt ferritin-metning < 20 %) og Hgb mellom 95-135 g/l. Pasientene ble randomisert 2:1 til infusjon med 200 mg med jern eller placebo. Infusjon ble gitt hver uke inntil ferritin ble normalisert og deretter hver 4 uke med behandlingslengde på 24 uker. Det primære endepunkt var pasientenes totale opplevelse av endret helse situasjon (Patient Global Assessment; PGA) der pasientene graderer hvor mye bedre evt. verre de blir på en skala fra 1-7) og NYHA-funksjonsklasse. Viktige sekundære endepunkt var 6 minutters gangdistanse og livskvalitet bedømt med KCCQ eller EQ-5.

Gjennomsnittsalder var 68 år, 82 % var i NYHA-klasse III, gjennomsnittlig EF var 32 %, og bakgrunnsmedikasjon var god, bl.a. fikk 85 % betablokkere. Blant pasientene som fikk jerntilførsel fant man en signifikant bedring av PGA; 50 % rapporterte om betydelig eller moderat bedring vs 29 % på placebo (OR 2,5, 95 %

KI 1,75-3,61). 47 % av pasientene som fikk jern hadde NYHA-funksjonsklasse I-II ved avslutning vs 30 % av pasientene på placebo (OR 2,4, 95 % KI 1,6-3,7), for bedring av én klasse. Resultatene var sammenlignbare hos pasienter med eller uten anemi ved studiestart, og var uavhengig av økning av Hgb. De sekundære endepunktene ble også bedret med en forskjell i 6 minutters gangdistanse på 35 m samt en større bedring av livskvalitet i gruppen som fikk jern. Det var ikke flere bivirkninger i gruppen som fikk jern.

Studien trenger bekreftelse i andre studier før jerntilførsel kan bli rutine. Bl.a. blir det nødvendig med større studier med harde endepunkt og med vurdering av venstre ventrikkels remodelering, men den peker på en ny type behandling og øket oppmerksomhet rundt vurdering av pasientenes jernhusholdning.

Pulsatil eller kontinuerlig blodstrøm fra kunstige hjertepumper (LVAD)

Outcomes of Patients with Advanced Heart Failure Treated with Either a Pulsative or Continuous Flow Left Ventricular Assist Device: Results of the HeartMate II Destination Therapy Trial

Nyere LVAD-pumper som HeartMate II gir en kontinuerlig blodfløde i motsetning til elder pulsative pumper som HeartMate XVE. Imidlertid har man hittil ikke hatt noen direkte sammenligninger mellom de to typene. I denne studien ble 200 pasienter med avansert hjertesvikt, NYHA-klasse IIIb-IV, EF < 25 %, maksimalt surstoffopptak < 14 ml/kg/min (eller <50 % av forventet) eller hjertesviktpasienter på inotrope medikament som var avslått til hjertetransplantasjon og som var kandidater for permanent LVAD, randomisert i et 2:1-forhold til enten HeartMate II kontinuerlig blodgjennomstrømming (CF) eller HeartMate XVE pulsativ blodgjennomstrømming (PF). Det primære endepunkt var overlevelse uten gjennomgått slag eller behov for reoperasjon etter 2 år.

Gjennomsnittsalder var 62 år, EF 17 %, og 80 % ble behandlet med inotrope medikament. Etter 2 år var 46 % i live uten slag eller reoperasjon i CF-gruppen vs 11 % i PF-gruppen (p<0,001). Ett og 2 års overlevelse var 68 og 58 % med CF-pumpen og 55 og 24 % med PF-pumpen (p=0,008). Det var også signifikant færre bivirkninger som slag, infeksjoner, bytte

av pumpe, nyresvikt og rehospitaliseringer i CF-gruppen. I tillegg er HeartMate II adskillig mindre (volum 63 vs 450 ml) og veier mindre (390 vs 1250 g) enn HeartMate XVE.

Den nye pumpen er således langt bedre enn forgjengeren, men dødelighet er fortsatt høy. De nye pumpene er ennå ikke godkjent av FDA. Nyere studier for å evaluere pumpen hos pasienter som er mindre syke på implantasjonstidspunkt er planlagt.

Dose-effekt av n-3-PUFA

Det har den senere tid vært øket interesse rundt mulig betydning av polyumettede fettsyrer (n-3 PUFA). I GISSI-HF studien kunne man finne en moderat effekt av n-3 PUFA (Omacor) gitt i en dose på 1 g/d. En signifikant effekt på reduksjon av triglyserider oppnås imidlertid oftest kun med en høyere dose. I denne studien av Rudolf Berger et al, "*Dose dependent effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function, endothelial dysfunction, and interleukin-6 in patients with severe chronic heart failure*", testet man ut om Omacor gitt i en dose på 4 g/d kunne være bedre enn 1 g/d og placebo. 44 pasienter med dilatert kardiomyopati ble randomisert til de 3 regimene. Etter 3 måneders behandling fant man en signifikant bedring av endotel funksjon, reduksjon av interleukin-6, og bedret EF hos pasienter som fikk 4 g/d sammenlignet 1 g/d og placebo. En dose på 1 g/d hadde intermediær effekt.

Effekten av n-3 PUFA synes således å være doseavhengig, og dette kan forklare hvorfor man kun fikk en moderat effekt på død i GISSI-HF. Subanalyser fra GISSI-HF, bl.a. med analyse av konsentrasjon av n-3 PUFA i blodet, kan kaste ytterligere lys over dette.

Nye eksperimentelle studier

Det foregår mange studier der man studerer nye mekanismer for utvikling av hjertesvikt. Mange studier tok for seg betydning av matriks.

Gruppen til Geir Christensen ved Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Oslo universitetssykehus, Ullevål, har lenge studert basale mekanismer av inflammasjon ved hjertesvikt. Anne Wæhre studerte betydningen av kjemokinet CXCL13 og dets reseptor CXCR5 (*The homeostatic Chemokine CXCL13 and its receptor CXCR5 are regulated in heart failure and are involved in cardiac remodeling*). De

fant at pasienter med hjertesvikt har øket nivå av CXCL13, og knock out-mus for CXCR5 som utsettes for stress med aortasammensnøring utvikler betydelig dilatasjon av hjertet. Mekanismen synes å være at CXCR 5 er nødvendig for å opprettholde integritet av matriks

Gruppen til Håvard Attramadal ved Institutt for kirurgisk forskning, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, er i besittelse av mus med overekspresjon av connective tissue growth factor (CTGF). Jørgen Graving kunne vise at CTGF har en beskyttende effekt etter induksjon av hjerteinfarkt, musene utvikler mindre hjertehypertrofi, myokardfunksjon er bedre og overlevelsen høyere (*CCN2/CTGF, Connective Tissue Growth Factor, prevents heart failure and improves survival after myocardial infarction*).

Neuregulin-1 er vesentlig for hjertets integritet ved stress, bl.a. motvirker det apoptose. Ulike dyreksperimentelle dyrestudier har vist at neuregulin-1 bevarer myokardfunksjon og øker overlevelse etter induksjon av hjerteinfarkt. I denne første studien på pasienter med hjertesvikt kunne forskere fra Australia vise bedret hemodynamikk og myokardfunksjon etter infusjon av rekombinant human neuregulin i 11 dager (*The safety and efficacy of recombinant human neuregulin-1 in patients with stable chronic heart failure*, Andrew Jabbour et al).

IL-1 β synes å være involvert i remodelering etter hjerteinfarkt. I en studie fra Virginia, USA, ved Antonio Abbate et al kunne man vise at P2X7, som blokkerer frigjøring av IL-1 β , forhindret dilatasjon av hjertet og opprettholdt myokardfunksjon etter hjerteinfarkt hos mus (*P2X7 inhibition: A novel strategy to prevent adverse cardiac remodelling following AMI*).

Urocortin 2, et medlem av corticotropin-releasing factor (CTRF) peptid-familien, har gunstige hemodynamiske effekter etter infusjon i dyremodeller via reseptorer i hjertet (CRF-reseptor 2). I denne studien medførte daglig infusjon av urocortin 2 en revers remodelering og bedret overlevelsen hos rotter med kronisk hjertesvikt (*Effects of long-term administration of Urocortin 2 on left ventricular function and survival in rats with severe heart failure*, Silvia Meli-Butz et al, Basel, Sveits).

Totalintrykket er at forskningsaktiviteten er høy for å finne nye mekanismer for, og behandling av, hjertesvikt. Det er imidlertid lang vei frem til klinisk bruk.

Lipider

**Leiv Ose, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet,
Lipidklinikken**

Niacin (nilotinsyre) mot ezetimib - ARBITER 6-HALTS-studien

Studien som var i møtesett med størst interesse i år for lipidfolket var "ARBITER 6-HALTS" som vurderte niacin mot ezetimib med hensyn til progresjon av intima-media-tykkelsen i arteria carotis. Inkludert ble pasienter som hadde koronarsykdom eller betydelig risiko for koronarsykdom. Alle ble behandlet med statiner og LDL-kolesterol skulle være under 2,6 mmol/l og HDL-kolesterol lavere 1,3 mmol/l for menn eller 1,4 mmol/l for kvinner. Pasientene ble fordelt på en gruppe som fikk "extended release" niacin (2 g per dag) eller ezetimib 10 mg per dag. Studien ble avsluttet tidligere enn planlagt basert på en observert klar forskjell mellom de to grupper. Det var planlagt at studien skulle gå i 14 måneder.

HDL-kolesterol i niacin-gruppen øket ca. 20 % og LDL-kolesterol ble redusert med ca. 10 %. LDL-kolesterol i ezetimib-gruppen ble redusert med ca. 20 % og HDL-kolesterol med ca. 5 %. Dette var resultatet for de pasienter som hadde fullført 14 mnd. Forandringene av intima-media-tykkelsen (CIMT) mellom de to gruppene var signifikant i favør av niacin. Det var også en signifikant forskjell ($p=0,04$) mellom kardiaale hendelser i niacin- og ezetimib-armen, igjen i favør av niacin, men studien var ikke designet for å vurdere dette. Studien var for liten, og det var bare 208 pasienter som fullførte 14 mnd. behandling. Studien var planlagt å omfatte 360 pasienter behandlet i 14 mnd. Resultatet av studien resulterte i diskusjon, og studieledelsen ble kritisert for å ha stoppet studien for tidlig. Det ble bl.a. hevdet at den absolute differanse mellom gruppene kunne ha blitt mindre hvis studien hadde fortsatt lengre. Dette hevdet Roger Blumenthal fra Johns Hopkins. I direkte kommentarer etter presentasjonen var John Kastelein fra Amsterdam også kritisk til studien. Deres kommentarer er også publisert i *N Eng J Med* 261;22,2178-83. De påpekte at de samme forfatterne i "ARBITER 2"-studien hadde vist at det skjedde en redusert progre-

sjon av intima-fortykkelsen ved niacin-terapi hos høyriskopasienter. Derfor var det beklagelig at ARBITER 6 ble avbrutt tidlig. Kastelein konkluderte imidlertid med at til tross for alle begrensninger kan det hende at primærresultatet kan være korrekt. Om resultatet er et resultat av nikotinsyres effekt på HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Lp(a) eller CRP, eller en kombinasjon av disse kan man ikke si noen ting om ut fra de foreliggende data. Det er Kasteleins og lipidmiljøets overbevisning om at man må vente til de store endepunktsstudiene AIM-HIGH (Atherothrombosis intervention in metabolic syndrom with low HDL/high triglycerides and impact on Global Health Outcome) og HPS-2 THRIVE (Heart Protections Study 2) foreligger. Det vil gi et forhåpentligvis endelig svar på om niacin vil være det man anbefaler i tillegg til statin ved behandling av høyriskopasienter med koronarsykdom. Resultatet forandrer heller ikke vår bruk av ezetimib som tilleggsmedikasjon sammen med statin.

JUPITER-studien

Det var fortsatt mye fokus på data fra JUPITER-studien med rosuvastatin. Data fra gruppen friske kvinner med forhøyet CRP viste redusert relativt risiko for en kardiovaskulær hendelse med 46 %. Dette var resultat fra en post hoc-analyse av 6801 kvinner som var inkludert i den store studien (ca. 18000 pasienter). (S. Mora, abstrakt 1426). En annen analyse viste at det ikke var noen økning av bivirkninger hos deltagere som fikk redusert til LDL-kolesterol lavere enn 1,3 mmol/l, men reduksjonen av kardiovaskulære hendelser var ikke større hos denne gruppen sammenlignet med de som hadde verdier over 1,3 mmol/l for LDL-kolesterol. (J. Hsia, abstrakt 1425). Det ble også rapportert en liten økning i lege-rapportert diabetes hos kvinner, men ikke hos menn som fikk statinbehandling (A. Pradhan, abstrakt 1425). Det er interessant at FDA nå i etterkant har godkjent utvidet indikasjonsområdet for bruk av rosuvastatin i USA i tråd med inklusjonskriteriene i JUPITER (normalt kolesterol, men forhøyet CRP).

PACE-studien: fordel med biventrikulær pacing for pasienter med pacemakerbehov og normal systolisk funksjon av venstre ventrikkel?

**Håvard Keilegavlen, Hjereteavdelingen,
Haukeland universitetssykehus.**

PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement) er en prospektiv, dobbelblind, randomisert studie utført ved 4 sentre i Asia. Studien ble presentert på AHA, og den er også publisert i New England Journal of Medicine (1). Formålet med studien var å undersøke om biventrikulær pacing (CRT) er bedre enn konvensjonell pacing til å hindre ugunstige forandringer i venstre ventrikkels funksjon. En har i lengre tid erkjent at pacing av høyre ventrikkel har en negativ effekt på systolisk funksjon av venstre ventrikkel med ugunstig remodelering og at dette har klinisk betydning. Dette ble sett i DAVID-studien (2) som viste økning i det kombinerte endepunktet død og hjertesvikt-hospitalisering ved ICD med to-kammerpacing i forhold til ICD med bare backup-pacing av høyre ventrikkel.

I PACE-studien ble 177 pasienter med AV-blokk eller sinusknute-dysfunksjon og med normal ejeksjonsfraksjon i venstre ventrikkel (EF i gjennomsnitt 61 %) randomisert til å få enten CRT eller konvensjonell pacing i høyre ventrikkels apeks (RV-pacing). I begge gruppene ble høyre ventrikkel pacet i over 97 % av tiden. Pasientene ble fulgt i 12 måneder og primært endepunkt var EF og venstre ventrikkels endesystoliske volum. EF falt til 55 % i gruppen med RV-pacing, mens den var uendret i gruppen med CRT. Forskjellen i ejeksjonsfraksjon mellom gruppene var da 7 %-poeng. Endesystolisk volum økte med 25 % i gruppen med RV-pacing, mens den forble uendret ved CRT. Den negative effekten av RV-pacing var lik for pasientene med normal og med nedsatt diasto-

lisk funksjon. Hos 9 pasienter falt EF til under 45 %, og av disse var 8 pasienter (89 %) i gruppen med konvensjonell pacing. Studien var for liten til å vurdere kliniske effekter av behandlingen. Det var ikke signifikante forskjeller i de sekundære endepunktene 6-minutter gangtest og livskvalitetsscore (SF-36). Det var heller ikke forskjell i endediastolisk volum mellom pasientgruppene med RV-pacing og CRT. Det kom kritiske kommentarer til at en inkluderte pasienter med sinusknute-dysfunksjon i studien, da en for mange av disse kunne ha unngått pacing i ventrikkelen og derved redusert den hemodynamiske ugunstige effekt av RV-pacing. Studiens størrelse, varighet og mangel på kliniske endepunkt gjør at den ikke vil medføre endret klinisk praksis. Det er så langt trolig et underforbruk av CRT ut fra allerede gjeldende veldokumenterte anbefalinger. PACE-studien er en påminner om at pasienter med behov for kronisk pacing må følges opp med tanke på utvikling av hjertesvikt, og ved fallende systolisk funksjon må en vurdere oppgradering til CRT.

Referanser:

1. Yu C-M, Chan JY-S, Zhang Q, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. N Engl J Med 2009;361:2123-2134.
2. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA 2002;288:3115-3123.

Antitrombotisk behandling ved koronarsykdom

Frederic Kontny, Volvat Medisinske Senter, Oslo

Sammenligning av platefunksjonstester

POPular (Do Point-of-Care Platelet Function Assays Predict Clinical Outcomes in Clopidogrel Pretreated Patients Undergoing Elective PCI). Breet NJ et al., Nieuwegein, Nederland.

Studieformål: Identifisering av hvilken platefunksjonstest som er best egnet til å predikere forekomst av tromboserelaterte hendelser og blødning.

Metoder: "Hode-til-hode" sammenlikning av 7 forskjellige platefunksjonstester (LTA [5 & 20 µmol/L ADP], VerifyNow® P2Y12, Plateletworks®, IMPACT-R, IMPACT-R ADP, PFA-100 COL/ADP, INNOVANCE® PFA P2Y) hos konsekutive pasienter (n=1069) på klopidogrelbehandling som fikk utført elektiv PCI m/stenting. Det ble foretatt parallelle målinger av plateaktivitet med de forskjellige metoder (n=800 per test).

Primært effekt-endepunkt var sammensatt av død, myokardinfarkt, stent-trombose og hjer-neslag etter 1 år. Primært sikkerhetsendepunkt var major og minor TIMI-blødning etter 1 år.

Resultat: Den prediktive verdien av de enkelte platefunksjonstestene mht. det primære effekt-endepunktet var (OR [95 % KI]): LTA 5µmol/L ADP: 2,09 (1,34 – 3,25), p=0,0009; LTA 20 µmol/L ADP: 2,05 (1,32 – 3,19), p=0,001; VerifyNow® P2Y12: 2,53 (1,63 – 3,91), P<0,0001; Plateletworks®: 2,22 (1,25 – 3,93), p=0,005; IMPACT-R: 1,34 (0,84 – 2,14), p=0,21; IMPACT-R ADP: 1,11 (0,69 – 1,78), p=0,68; PFA-100 COL/ADP: 0,77 (0,47 – 1,28), p=0,31; INNOVANCE® PFA P2Y: 1,59 (0,85 – 2,94), p=0,15. Ingen av testene var egnet til å predikere blødning.

Konklusjoner: Dette er den første "hode-til-hode"-sammenlikning av multiple platefunksjonstester mht. tromboserelaterte hendelser og blødning. LTA, VerifyNow® P2Y12 og Plateletworks® var alle egnet til å identifisere pasienter med forhøyet risiko for trombose-re-

laterte hendelser, mens IMPACT-R, IMPACT-R ADP og PFA-100 COL/ADP var uegnet til dette formålet. INNOVANCE® PFA P2Y (ny metode under utprøving) virket lovende, men studiematerialet hadde ikke adekvat statistisk styrke for å avklare den prediktive verdien av denne testen. Ingen av testene var egnet til å predikere blødning.

Kommentar: 30 – 40 % av pasienter som gis klopidogrel er hypo- eller non-respondere (dvs. fortsatt høy grad av plate-reaktivitet på tross av klopidogrel). Høy plateaktivitet er en prediktor for kardiovaskulære hendelser.

LTA har vært ansett som gullstandard-metode for måling av plateaggregasjon, og den kommer godt ut også i denne studien. Men, metoden er resursskrevende og ikke enkel å innføre som rutineundersøkelse. Både VerifyNow® P2Y12 (hel-automatisk) og Plateletworks® (halv-automatisk) er svært interessante alternativ. Begge kommer godt ut i testen og kan kjøres "bedside".

PFA-100 COL/ADP (som noen norske sentra har valgt å bruke i forskningsprosjekt) er uegnet til å predikere både trombose-relaterte hendelser og blødning.

Risikostratifisering basert på slike tester brukes foreløpig nærmest utelukkende i forskningssammenheng. Noe av årsaken til dette har vært et stort antall tester på markedet og manglende sammenliknende data av typen som denne studien gir. POPular-studien er derfor viktig, men før platefunksjonstesting kan få en etablert plass i risikostratifisering må det også fremskaffes mer kunnskap om optimal behandlingsstrategi for hypo- og non-respondere.

Cangrelor ikke bedre enn klopidogrel som forbehandling til PCI

CHAMPION PCI (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition before PCI). Harrington RA et al., Durham, NC, USA-

Studieformål: Sammenlikne effekten av cangrelor (intravenøs ADP P2Y12-reseptorhemmer) med klopidogrel 600 mg gitt før PCI hos pasienter med akutt koronarsyndrom (AKS).

Metoder: 8877 pasienter med AKS og planlagt PCI ble randomisert (1:1) til cangrelor (intravenøs bolus 30µg/kg + infusjon 4 µg/kg/min) med start 30 min. før PCI, etterfulgt av klopidogrel 600 mg etter endt studieinfusjon (2 timer) eller klopidogrel kapsler 600 mg gitt før PCI.

Varigheten av videre klopidogrelbehandling ble overlatt til behandlende lege, men kunne tidligst starte dagen etter prosedyren. Alle pasienter fikk aspirin 75 – 325 mg. Antikoagulasjon (f.eks. lavmolekylært heparin, bivalirudin eller fondaparinux) og bruk av GP IIb/IIIa-hemmere under prosedyren ble også overlatt til behandlende lege.

Primært effekt-endepunkt var sammensatt av totaldød, myokardinfarkt og iskemidrevet revaskularisering inntil 48 timer etter randomisering.

Primært sikkerhets-endepunkt var blødninger med alvorlighetsgrad basert på GUSTO-, TIMI- og ACUITY-klassifikasjonene.

Resultat: Det primære endepunktet ved 48 timer forekom hos 7,5 % av pasientene i cangrelor-gruppen og 7,1 % i klopidogrel-gruppen (OR 1,05; 95 % KI 0,88 – 1,24; p=0,59). Heller ikke etter 30 dager (sekundært effekt-endepunkt) var cangrelor bedre enn klopidogrel. Cangrelor var forbundet med høyere forekomst av alvorlige blødninger (def. etter ACUITY-klassifikasjonen) enn klopidogrel: 3,6 % versus 2,9 %; OR 1,26; 95 % KI 0,99 – 1,60; p=0,06). Ved bruk av TIMI- eller GUSTO-klassifikasjonene for alvorlig blødning fremkom det imidlertid ingen forskjell mellom gruppene.

Konklusjoner: Cangrelor, gitt som infusjon med start 30 min. før og fortsatt 2 timer etter PCI, var ikke bedre enn klopidogrel 600 mg ladningsdose gitt 30 min. før PCI hva gjaldt forebygging av død, myokardinfarkt eller revaskularisering etter 48 timer.

Kommentarer: Se under neste CHAMPION-studie.

Cangrelor som alternativ til klopidogrel under og etter PCI

CHAMPION PLATFORM (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition *during/after PCI*). Bhatt DL et al., Boston, MA, USA.

Studieformål: Sammenlikne effekten av cangrelor (intravenøs ADP P2Y12-reseptorhemmer) med placebo gitt ved oppstart av PCI, etterfulgt av klopidogrel 600 mg gitt ved avslutning av PCI-prosedyren hos pasienter med akutt koronarsyndrom (AKS).

Metoder: 5362 pasienter med AKS og planlagt PCI ble randomisert (1:1) til cangrelor (intravenøs bolus 30µg/kg + infusjon 4 µg/kg/min), ved oppstart av PCI, etterfulgt av klopidogrel 600 mg etter endt studieinfusjon (2-4 timer) eller klopidogrel kapsler 600 mg gitt ved avsluttet PCI. Eksklusjonskriterier omfattet bl.a. bruk av thienopyridiner siste 7 dager før inklusjon og fibrinolytika eller GP IIb/IIIa-hemmere gitt innenfor 12 timer før inklusjon.

Primært effekt-endepunkt var sammensatt av totaldød, myokardinfarkt og iskemidrevet revaskularisering inntil 48 timer etter randomisering.

Primært sikkerhets-endepunkt var blødninger med alvorlighetsgrad basert på GUSTO-, TIMI- og ACUITY-klassifikasjonene.

Resultat: Det primære endepunktet ved 48 timer forekom hos 7,0 % av pasientene i cangrelor-gruppen og 8,0 % i klopidogrel-gruppen (OR 0,87; 95 % KI 0,71 – 1,07; p=0,17). To prespesifiserte sekundære endepunkt var imidlertid signifikant lavere i cangrelor-gruppen etter 48 timer: Stent-trombose (0,2 % vs. 0,6 %; OR 0,31; 95 % KI 0,11 – 0,85; p=0,02), og død (0,2 % vs. 0,7 %; OR 0,33; 95 % KI 0,13 – 0,83; p=0,02). Cangrelor var assosiert med høyere forekomst av alvorlige blødninger (ACUITY-klassifikasjonen: 5,5 % vs. 3,5 %; P<0,001).

Konklusjoner: Cangrelor, gitt som infusjon (2 – 4 timer) ved oppstart av PCI var ikke bedre enn placebo mht. forebygging av død, myokardinfarkt eller revaskularisering etter 48 timer.

Stent-trombose og død alene var imidlertid redusert i cangrelor-gruppen. Cangrelor var forbundet med økt risiko for alvorlige blødninger.

Kommentarer (for begge CHAMPION-studiene): Cangrelor er en intravenøs ADP

P2Y12-reseptorhemmer med hurtig innsettende virkning og kort plasmahalveringstid på 3-6 minutter. Platefunksjonen normaliseres innen 60 min. etter avsluttet infusjon.

Begge CHAMPION-studiene har sammenliknet effekten av 2 (-4) timers infusjon av cangrelor med klopidogrel ladningsdose på 600 mg hos pasienter med AKS hvor det er besluttet å utføre PCI. Forskjellen på de to studiene er at i PCI-studien ble klopidogrel gitt samtidig som cangrelor, ca. 30 min. før PCI-prosedyren startet, mens i PLATFORM-studien ble cangrelor startet før PCI mens klopidogrel ble startet umiddelbart etter avsluttet PCI. Noe overraskende viste ingen av studiene signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom de to behandlingsformene.

Kort tid til PCI (6-8 timer) kan ha medført problemer med å skille infarktutvikling før randomisering fra prosedyrerelaterte myokardinfarkt og dermed påvirket endepunktsregistreringen. Relativt liberal definisjon av prosedyrerelaterte infarkt og uventet lav endepunktsrate i kontrollgruppen kan også ha bidratt til resultatet. Muligheten av interaksjon med klopidogrel på reseptornivå (cangrelor kan blokkere P2Y12-reseptoren og forsinke klopidogrel-effekten) har også vært diskutert.

Metodeproblemer synes således å ha spilt en vesentlig rolle for resultatene i disse studiene. Det er et klinisk behov for ADP reseptorhemmere med hurtig innsettende virkning for pasienter som får utført PCI i umiddelbar tilslutning til angiografi, og nye studier med cangrelor vil vise om preparatet er egnet til dette formålet.

Ticagrelor som alternativ til klopidogrel ved STEMI

Comparison of Ticagrelor with klopidogrel in Patients with ST-elevation Acute Coronary Syndromes - a PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Substudy. Steg PG et al., Paris, Frankrike.

Studieformål: Sammenlikne effekten av ticagrelor versus klopidogrel i en STEMI-subpopulasjon i PLATO-studien (ticagrelor versus klopidogrel in patients with acute coronary syndromes, presentert og publisert 30.08.2009 [ESC 2009 og NEJM 2009; 361:1045-57]).

Metoder: Totalt ble 18624 pasienter med AKS randomisert i studien. Herav var 8430 pasienter med STEMI, sykehistorie < 24 timer

og planlagt primær PCI. Blant eksklusjonskriteriene var fibrinolytisk behandling innenfor 24 timer før randomisering og behov for antikoagulasjon. Randomisert behandling i PLATO var ticagrelor ladningsdose 180 mg og vedlikeholdsdose 90 mg x 2/dag, eller klopidogrel 300 – 600 mg ladningsdose for PCI (hvis ikke allerede forbehandlet med klopidogrel) og vedlikeholdsdose 75 mg x 1/dag.

Primært effektendepunkt var sammensatt av kardiovaskulær død, myokardinfarkt og cerebrovaskulært insult.

Sekundære effektendepunkter var (testet i hierarkisk ordning): 1) totaldød, myokardinfarkt og cerebrovaskulært insult, 2) kardiovaskulær død, myokardinfarkt, cerebrovaskulært insult, iskemi, TIA, og arterielle trombotiske hendelser, 3) myokardinfarkt, 4) kardiovaskulær død, 5) cerebrovaskulært insult, og 6) totaldød. I tillegg ble forekomsten av stent-trombose registrert hos alle pasienter som fikk innsatt stent.

Primært sikkerhetsendepunkt var blødninger med alvorlighetsgrad basert på PLATO- og TIMI- klassifikasjoner.

Resultat: Det primære endepunktet forekom etter 12 mnd. hos 11,0 % av pasientene i klopidogrel-gruppen og 9,3 % i ticagrelor-gruppen (HR 0,85; 95 % KI 0,74 – 0,97; p=0,02). Forekomsten av de sekundære effektendepunktene var: totaldød, myokardinfarkt og cerebrovaskulært insult: 11,5 % vs. 9,7 % (klopidogrel vs. ticagrelor) (HR 0,84; 95 % KI 0,73 – 0,96; p=0,01); kardiovaskulær død, myokardinfarkt, cerebrovaskulært insult, iskemi, TIA, og arterielle trombotiske hendelser: 15,4 % vs. 13,4 % (HR 0,86; 95 % KI 0,76 – 0,96; p=0,01); myokardinfarkt: 6,1 % vs. 4,7 (HR 0,77; 95 % KI 0,63 – 0,93; p=0,01); kardiovaskulær død: 5,4 % vs. 4,5 % (HR 0,84; 95 % KI 0,69 – 1,03; p=0,09); cerebrovaskulært insult: 1,0 % vs. 1,6 % (HR 1,45; 95 % KI 0,98 – 2,17; p=0,07); og totaldød: 6,0 % vs. 4,9 % (HR 0,82; 95 % KI 0,68 – 0,99; p=0,04). Stent-tromboser ble redusert fra 4,4 % til 3,2 % (klopidogrel vs. ticagrelor) (HR 0,73; 95 % KI 0,56 – 0,94; p=0,02).

Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av alvorlige blødninger mellom behandlingsgruppene: 9,3 % vs. 9,0 % (klopidogrel vs. ticagrelor) (HR 0,96; 95 % KI 0,83 – 1,12; p=0,63).

Konklusjoner: Ticagrelor-behandling for opp til 1 år etter PCI for STEMI var, sammen-

liknet med klopidogrel, forbundet med signifikant reduksjon i forekomst av kardiovaskulær død, myokardinfarkt og cerebrovaskulært insult, og i forekomst av myokardinfarkt og stentrombose samt totaldød. Ticagrelor-behandling var ikke assosiert med øket risiko for alvorlige blødninger.

Kommentarer: Resultatene fra PLATO – STEMI-subpopulasjonen tilsvarer de en fant i hele PLATO-populasjonen og i den invasive subgruppen (sistnevnte ble presentert på TCT 2009 og er akseptert for publikasjon i Lancet). Resultatene synes således å være påfallende homogene på tvers av en rekke subgrupper og styrker oppfatningen av at de er svært robuste. Ticagrelor var i denne studien assosiert med en signifikant reduksjon i totaldødlighet, hvilket ikke har vært vist tidligere med klopidogrel, prasugrel eller GP IIb/IIIa-hemmere. Årsaken til dette kan ligge i reduksjonen i trombotiske hendelser uten samtidig økning i forekomst av alvorlige blødninger. Søknad om registrering av ticagrelor (Brilinta®) er nå til behandling i EMEA og FDA.

Klopidogrel i tillegg til acetylsalisylsyre etter bypasskirurgi

Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone After CABG - the CASCADE (Clopidogrel After Surgery For Coronary Artery Disease) Randomized Controlled Trial. Kulik A et al., Ottawa, ON, Canada

Studieformål: Sammenlikne effekten av aspirin pluss klopidogrel versus aspirin hos pasienter som gjennomgikk primær koronarkirurgi med bruk av venegraft.

Metoder: 113 pasienter med planlagt koronarkirurgi og bruk av venegraft ble randomisert til aspirin 162 mg pluss klopidogrel 75 mg x 1/dag eller aspirin pluss placebo. Klopidogrel ble startet på samme dag som koronarinngrepet ble utført og kontinuert for 1 år.

Primært effektendepunkt var intima-areal i venegraft beregnet ved hjelp av intravaskulær ultralyd (IVUS).

Resultat: Venegraft intima-areal (mm²) etter 1 år var 4,1 i aspirin/klopidogrel-gruppen og 4,9 i aspirin/placebo-gruppen (% reduksjon: -14,8; 95 % KI -38,2 – 8,5; p=0,21). Det var heller ingen statistisk signifikant forskjell i følgende variabler: åpne venegraft, død, myokardinfarkt,

cerebrovaskulære insult, innleggelse for koronariskemi, eller alvorlig blødning.

Konklusjoner: Dobbel platehemmende behandling med aspirin pluss klopidogrel synes ikke å være mer effektivt enn aspirin alene i forebygging av venegraftsykdom etter koronar-kirurgi.

Kommentarer: Degenerering etterfulgt av karokklusjon er et velkjent problem ved bruk av venegraft ved koronaroperasjon; graftokklusjon forekommer i ca. 15 % etter 1 år og inntil 50 % etter 10 år. Selv om intimahyperplasi synes involvert i graft-aterosklerose og klopidogrel er vist å kunne forebygge slik hyperplasi, er trolig bakenforliggende mekanismer mer komplekse. Det vil også være et spørsmål både om optimal klopidogrel-dose er brukt i studien og om antallet hypo-/non-respondere kan ha bidratt til resultatet, ikke minst gitt det lave totalantallet studiepasienter.

Dabigatran-dose ved akutt koronarsyndrom

Randomised dabigatran Etexilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Klopidogrel (RE-DEEM). Oldgren J et al., Uppsala, Sverige.

Studieformål: Sammenlikne 4 forskjellige doseregimer av dabigatran versus placebo hos pasienter på dobbel platehemmende behandling etter akutt koronarsyndrom.

Metoder: En fase II-studie hvor 1878 pasienter med STEMI/NSTEMI pluss ≥ 1 kardiovaskulær risikofaktor og pågående dobbel platehemmende behandling med aspirin og klopidogrel ble randomisert innen 14 dager etter akutt koronarsyndrom til 4 forskjellige doser av dabigatran (50 – 150 mg x 2/dag) eller placebo. Behandlingstid var 6 mnd.

Primært endepunkt var alvorlig blødning (etter ISTH-klassifikasjonen) og klinisk relevant mindre blødning. Sekundære endepunkt var koagulasjonsaktivitet målt ved D-dimer og et sammensatt endepunkt av kardiovaskulær død, non-fatalt myokardinfarkt og ikke-hemoragisk hjerneslag.

Resultat: Forekomsten av blødninger var doseavhengig (placebo: 2,4 %, dabigatran 50 mg x 2 [D50]: 3,5 %, D75: 4,3 %, D110: 7,9 %

og D150: 7,8 %; $p < 0,001$ for lineær trend), mens alvorlige blødninger forekom sjelden (1 % absolutt økning for doser opp til D150 sammenliknet med placebo). D-dimer ble signifikant redusert med alle dabigatran-doser (ingen doseavhengighet) i forhold til placebo ($P < 0,001$), og det var lav forekomst av det sammensatte endepunktet uten signifikant forskjell mellom gruppene.

Konklusjoner: Dabigatran opp til 150 mg x 2 gitt på toppen av aspirin og klopidogrel var generelt godt tolerert med moderat (men doseavhengig) forekomst av alvorlige blødninger. D-dimer ble signifikant redusert med alle 4 dabigatran-doser (dose-uavhengig). Resultatene indikerer at dabigatran opp til 150 mg x 2 kan prøves ut i en fase III-studie.

Kommentarer: Det foreligger et godt rasjonale for kombinert antikoagulant og platehemmende behandling utover akuttfasen hos pasienter med AKS. Et slikt behandlingsregime

(ximelagatran [oral, direkte trombinhemmer] pluss aspirin) i opp til 6 mndr. var forbundet med ca. 20% relativ risikoreduksjon sammenliknet med aspirin alene i ESTEEM-studien. Dessverre ble ximelagatran trukket fra markedet grunnet levertoksisitet, slik at videre utprøving ble stanset.

Det foreligger nå betydelig klinisk erfaring med dabigatran (også en oral, direkte trombinhemmer), både fra ortopediske studier og ved atrieflimmer uten tegn til samme alvorlige lever-bivirkninger som ble sett med ximelagatran.

Med RE-DEEM-studien er man tilbake på noe som lenge har vært oppfattet som et potensielt fruktbart spor (hemming av både koagulasjons- og plateaktivitet), denne gang med en trippel antitrombotisk kombinasjon (dabigatran, klopidogrel og aspirin versus placebo, klopidogrel og aspirin). Funnene mht. på blødning er svært oppløftende og resultater av en fremtidig fase III-utprøving imøteses med spenning.

Nytt om biventrikulær pacing

Kritoffer Russel, Kardiologisk avdeling, Rikshospitalet

Bør alle paces bivertrikulært?

Fra eksperimentelle studier har man sett at monopacing i septum kan gi et venstre grenblokk-aktiveringsmønster. Dette er noe som også har blitt demonstrert blant pasienter, ikke minst hos barn med ledningsblokk hvor noen utvikler hjertesvikt etter monopacing. PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement) ble presentert på *Hotline session*. I denne studien av Yu et al ville forfatterne se om biventrikulær pacing (BiV) eller apikal høyre ventrikkelpacing vedlikeholdt systolisk funksjon uten å indusere venstre ventrikkel remodellering. Det var en dobbelt blindet, prospektiv, multisenterstudie ($n=177$) hos pasienter med $EF \geq 45\%$. De primære endepunktene var EF og endesystolisk volum (LVESV) av venstre ventrikkel etter 12 måneder.

Studien viste at EF var $54,9 \pm 9,1\%$ ved høyrepacing) vs $62,2 \pm 7,0\%$ ved BiV ($p < 0,001$); LVESV $35,7 \pm 16,3$ ml (høyrepacing) vs $27,6 \pm 10,4$ ml (BiV) ($p < 0,001$). Forfatterne konkluderte med at pasienter med indikasjon for standard pacing med normal systolisk funksjon

i venstre ventrikkel vil utvikle remodellering og få redusert EF ved høyrepacing mens BiV pacing ville forhindre dette. Studien som er publisert i NEJM vil uenekelig føre til diskusjon om nye indikasjoner for BiV.

Seleksjon av pasienter og optimalisering av resynkroniseringsbehandling

Interessen for kardial resynkroniseringsterapi (CRT) er fremdeles stor, men i år var det betraktelig mindre arbeider som ble presentert sammenliknet med i fjor. Dette er kanskje ikke så rart tatt i betraktning alle studiene i dette feltet som har kommet de siste årene. Mitt inntrykk var at optimalisering av behandling var mer i fokus enn seleksjon av pasienter.

I sesjonen "Prognostic variables in resynchronization therapy" var det flere interessante innlegg: "Selection of the Latest LV Contraction Site for LV Lead Placement Based on Integration of 3D TEE and CS Rotation Angiography Information" av Piorkowski et al beskrev en studie med 15 pasienter (36 pasienter hadde

blitt inkludert da data ble presentert) med indikasjon for CRT (13 menn, alder 65 ± 11 år, 10 med dilatert kardiomyopati, 5 med iskemisk kardiomyopati, EF 24 ± 7 %, LVEDD 65 ± 8 mm, QRS-bredde 150 ± 17 ms og NYHA-klasse $3 \pm 0,5$). Før implantasjon ble det utført rotasjonsangiografi av koronarsinus (SK). Under selve implantasjonen ble det utført en tredimensjonal transøsofagusekko. Fra SK-angiografien ble venesystemet rekonstruert digitalt, og informasjonen ble fusjonert med de tredimensjonale ekkodataene. Dette ga en tredimensjonal rekonstruksjon av venstre ventrikkels geometri som også viste informasjon og tidsforløpet av kontraksjon (onset shortening) indikert ved farge. Ut i fra denne tredimensjonale modellen kunne implantør velge en gren av SK som lå nærmest det senest aktiverte området. I 73 % av pasientene var det senest aktiverte området posterio-lateralt og 27 % ble det identifisert anteriort. Implantasjon kunne bli utført i forhåndsbestemte vene i samtlige pasienter. Studien viste meget gode resultater for alle pasienter med forbedring av VO_2 -maksimum fra 10 (8-15) til 18 (13-22) ml/kg/min og forbedret 6 minutters gangtest fra 268 (151-390) til 381 (284-523) meter. BNP ble redusert fra 388 (146-1115) til 29 (13-86) ng/l. Studien konkluderer med at det er teknisk mulig å identifisere senest mekanisk aktiverte område, og deres resultater er lovende. Det ligger nok en del selektering til grunn i pasientgruppen, ikke minst med det faktum at de fant en adekvat vene over det seneste aktiverte området hos alle pasienter. Uansett er resultatene gode, og ideen om en mer skreddersydd evaluering av pasienter for å kunne optimalisere behandling er noe som virker fornuftig.

Fremdeles presenteres nye ekkokardiografi-baserte indekser. Fellestrekk for flere av disse er at radiell "strain" foretekkes. Et annet felles-trekk er at både mål for dyssynkroni og mål for kontraktilitet/potensiell arbeid inkluderes.

Inden et al. presenterte studien "A Novel Combined Assessment of Left Ventricular Dys-synchrony and Contractility by Radial Strain

Echocardiography Predicts Responders to Cardiac Resynchronization Therapy". I denne studien målte de dyssynkroni ved standardavviket (SD) av tiden for maksimal systolisk "strain" (SDt) og kontraktilitet ved radiell fortykning (RS). Deres indeks ble konstruert ved å multiplisere disse (SDt x RS). I 47 pasienter fant de ved ROC-analyse en sensitivitet på 94 % og en spesifisitet på 80 %.

"A Combined Early and Late Strain Index to Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Going Beyond Segmental Timing Alone" av Khan et al kalkulerte forskjellen mellom "peak radiell strain" (vurdert med "speckle tracking") og "strain" ved aortalukning (ELSI-indeks) hos 42 pasienter. Videre sammenlignet de prediktiv verdi av deres indeks sammenlignet med etablerte dyssynkronimål som SD av peak systolisk hastighet (12 segmenter), anterioseptal-posterior radiell "strain"-forsinkelse og SD for tiden for maksimal radiell "strain". Deres ELSI-indeks predikerte responsen med 93 % sensitivitet og 95 % spesifisitet, noe som var bedre enn de etablerte dyssynkronimålene. Den kliniske verdien av disse og andre indekser som ble presentert må utprøves videre.

Et av problemene med dyssynkroni er at den kan ha flere årsaker, og sannsynligvis kan ikke all mekanisk dyssynkroni korrigeres med CRT. Det virker derfor fornuftig å kombinere dyssynkronimål med mål som gir oss informasjon om hvorvidt det dyssynkronie myokard kan respondere på CRT-behandling. Det er fremdeles flere aspekter ved dyssynkroni og CRT som ikke er forstått, og arbeider som det presentert av Ola Gjesdal ("Biphasic Preejection Septal Deformation in Left Bundle Branch Block -"Tug Of War" Between Early-activated Septum and Late-activated Lateral Wall"), vil hjelpe oss med å forstå underliggende mekanismer som igjen vil gjøre det enklere å identifisere pasienter som kan ha utbytte av denne behandlingen. En ting er sikkert: "the search for responders continues".

*Money can't buy happiness. That's what shopping is for.
Erma Bombeck*

Nye biomarkører ved akutt koronarsyndrom?

Cord Manhenke og Stein Ørn, Kardiologisk avdeling, Stavanger Universitetssjukehus

Ved hver kongress presenteres det en rekke nye sirkulerende faktorer som markedsføres som potensielle biomarkører ved akutt koronar syndrom. Noen av disse har ikke potensial som biomarkører og forsvinner ut av bildet, mens andre fortsetter å være interessante nok til at man fortsetter å samle kliniske og mekanistiske data. I det følgende vil vi presentere noen av de biomarkør kandidatene som fikk oppmerksomhet ved AHA 2009.

Sirkulerende microRNA

MicroRNA (miRNA) er et lite ikke-kodende RNA som regulerer translasjon av messenger-RNA til proteiner. Sirkulerende miRNA kan påvises både i serum og plasma og reflekterer regulering av proteinsyntesen. Sirkulerende nivåer av miRNA har en potensiell rolle som biomarkør blant annet ved kreft og leverskade.

På årets kongress fokuserte flere presentasjoner på implikasjoner av tidlig påvisning av sirkulerende miRNA ved akutt hjerteinfarkt. Wang et al. fra Institute of Health Science i Shanghai presenterte data fra 33 pasienter med akutt hjerteinfarkt¹. Studien viste at forskjellige typer sirkulerende miRNA er forhøyet ved akutt hjerteinfarkt både i dyreforsøk og i pasienter. Med "real time PCR" kunne forfatterne påvise økning i miR-208-nivå allerede 1 time etter indusert akutt hjerteinfarkt i dyreforsøk. Maksimalt nivå ble oppnådd etter 3-6 timer. Plasmanivået av miR-208 var høyere hos pasienter (n = 33) med akutt hjerteinfarkt sammenlignet med en aldersjustert kontrollgruppe. ROC-analyse ga et areal under kurven på 0,96 for miR-208, noe som var nokså likt som for troponin-I, 0,99. For pasienter som hadde mindre enn 4 timer fra symptomdebut til blodprøvetaking lå spesifisiteten på 100 % (20/20), mens sensitiviteten var 84,6 % for pasienter med mer enn 4 timer fra symptom debut (11/33).

En italiensk gruppe hadde analysert 365 forskjellige miRNA-typer hos 12 friske indivi-

der og sammenliknet dem med miRNA fra 25 pasienter med myokardinfarkt med ST-segment-elevasjon (STEMI)². Blodprøver ble tatt på tre forskjellige tidspunkt: 1 - 7 timer etter symptomdebut, 5 dager og 30 dager etter STEMI. Av de analyserte miRNA-typerne fant man fire typer som var opptil 190 ganger høyere enn kontrollverdiene i akutfasen (miR-1, -133a, -133b og miR-499). To typer miRNA (miR-122 og -375) var redusert i akutfasen og under hele observasjonstiden (30 dager). De øvrige miRNA-typerne returnerte til samme nivå som kontrollgruppen i løpet av 5 dager.

Forfatterne av begge studiene konkluderte med at enkelte typer miRNA kan være potensielle biomarkører for tidlig diagnostikk av akutt hjerteinfarkt.

Osteoprotegerin

Osteoprotegerin (OPG) er et medlem av tumornekrosefaktor-reseptor-superfamilien. Flere studier gir holdepunkter for at OPG er en prediktor for kardiovaskulær (kardiovaskulær) morbiditet og mortalitet.

Bonaca, Omland et al. fra Boston og Oslo samt medforfattere fra Danmark målte prospektiv plasma OPG-verdier hos pasienter inkludert i MERLIN-TIMI 36 studien³. 4463 pasienter med akutt koronarsyndrom uten STEMI ble fulgt i gjennomsnittlig 1 år. Pasienter med en OPG-verdi > median (1632 pmol/l) hadde en signifikant høyere risiko for kardiovaskulær død (HR 2,9; 95 % CI: 2,2 - 4,0), kardiovaskulær død eller hjerteinfarkt (HR 1,9; 95 % CI: 1,6 - 2,3) og kardiovaskulær død eller hjertesvikt (HR 2,5; 95 % CI: 1,9 - 3,1). Selv etter justering for viktige kovariater var OPG en uavhengig signifikant risikoprediktor.

Forfatterne mener at OPG kan bidra med viktig prediktiv informasjon på toppen av etablerte biomarkører som troponin, CRP og BNP.

Copeptin

Copeptin er en indirekte markør av arginin-vasopressin aktivering. Keller et al. fra Mainz i Tyskland vurderte den prognostiske nytteverdien av copeptin i tillegg til troponinmålinger hos 1293 pasienter innlagt med mistanke om akutt hjerteinfarkt⁴, av disse ble 517 pasienter inkludert mindre enn 3 timer etter symptomdebut. Både TnT og TnI samt CK-MB ble analysert ved innkomst samt etter 3 og 6 timer. 244 pasienter (19 %) fikk diagnosen hjerteinfarkt og 211 (16 %) ustabil angina. Kombinert måling av copeptin og TnT forbedret c-statistikken fra 0,77 for TnT alene til 0,94 og resulterte i en negativ prediktiv verdi av på 94 %. Måling av copeptin i tillegg til TnT innen 3 timer etter symptomdebut resulterte i en negativ prediktiv verdi på 92 %.

Forfatterne konkluderte med at copeptin i kombinasjon med troponin er en lovende markør for tidlig diagnostisering av akutt hjerteinfarkt og derved triagering av pasienter med brystmerter i akuttmottaket.

Pentraxin 3

Det er en økende interesse for inflammasjonsmarkører som mulige prediktorer for utkomme hos pasienter med akutt koronar syndrom. Pentraxiner er en overordnet gruppe av inflammasjonsmediatorer som karakteriseres av en sykklisk multimerisk struktur med en c-terminal domene. C-reaktiv protein (CRP) er det mest kjente pentraxinet. Pentraxin 3 (PTX 3) er et forholdsvis nytt medlem av denne superfamilien. Sirkulerende PTX 3-nivåer har blitt undersøkt ved forskjellige sykdommer som reumatoid artritt, småkar vaskulitt, preklampsi og systemisk sklerose.

Flere publikasjoner gir holdepunkt for at PTX 3 kan ha prediktive egenskaper hos pasienter med kardiovaskulær sykdom.

Kimura et al. fra Tokyo undersøkte forholdet mellom plakkmorfologi og PTX 3 hos pasienter med akutt koronarsyndrom. 39 pasienter med akutt koronarsyndrom (26 STEMI, 3 NSTEMI, 10 UAP) ble undersøkt med intravaskulær ultralyd før PCI-behandling⁵. Plakkmorfologi ble bedømt i henhold til 4 kriterier: fibrotiske kappe, fibrolipid-volum, nekrotisk kjerne og kalsiumtetthet. Pasientene ble gruppet i henhold til PTX 3-verdier over eller under 4 ng/ml. Pasienter med en PTX 3-verdi < 4 ng/

ml hadde signifikant høyere ejeksjonsfraksjon, for øvrig var det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for andre demografiske variabler. Høye PTX 3-verdier var assosiert med en mer ustabil plakkmorfologi, høyere fibrolipid-volum og tynnere fibrotisk hette (thin cap fibroatheromas). Forfattere konkluderer med at PTX 3, tatt i forbindelse med sykehusinnleggelse for akutt koronarsyndrom, kan være en potensiell markør for en mer ustabil koronarateromatose med påfølgende økt risiko for klinisk hendelse etter PCI.

Løselig fms-lignende tyrosinkinase

Løselig fms-like tyrosinkinase (sFLT1) er et hypoksi-induserbart protein som produseres i endotelceller. Kapur et al. fra Boston vurderte om karokklusjon i forbindelse med STEMI induserer ekspresjon av sFLT1⁶.

30 pasienter med PCI behandlet STEMI ble inkludert. Disse 30 ble sammenliknet med en kontrollgruppe bestående av 20 friske, aldersjusterte personer. Ved ankomst til PCI-senteret var serum-sFLT1 signifikant høyere hos pasienter enn i kontrollgruppen (211 ± 80 vs. $11,7 \pm 2$ pg/ml). Alle pasienter med STEMI hadde sFLT1-verdier > 50 pg/ml. I en dyremodell med 6 mus var ekspresjonen av kardial sFLT1 signifikant forhøyet allerede 1 time etter liggering av LAD, mens ekspresjonen av mRNA i aorta og lunge forble uendret. Forfatterne studerte også den cellulære opprinnelsen av kardial sFLT1. In vitro analyse av humant koronar endotel (HCE) og glatte muskelceller viste at sFLT1 mRNA-ekspresjon økte i HCE allerede 1 time etter induksjon av hypoksi. Etter oppheving av hypokinesien var det et høy-signifikant fall i sFLT1 verdiene med 36 %. I glatte muskelceller hadde hypoksi ingen betydning for induksjonen av verken sFLT1 mRNA eller protein ekspresjon av sFLT1.

Forfatterne foreslår sFLT1 som en potensiell høy-sensitiv endotel-generert biomarkør for vaskulær okklusjon ved hyperakutt STEMI.

Referanser

1. Wang G-K, Zhu J-Q, Zhang J-T, et al. Abstract 5016: Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early detection of acute myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:S1034.

2. Alessandra Yd, Devanna P, Limana F, et al. Abstract 5019: Circulating microRNAs as new biomarkers of myocardial infarction in man. *Circulation* 2009;120:S1035.
3. Bonaca M, Omland T, Sabatine MS, et al. Abstract 5017: Osteoprotegerin and the risk of recurrent events in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS): Observations from MERLIN-TIMI 36. *Circulation* 2009;120:S1034-a.
4. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Abstract 5021: Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:S1035-b.
5. Kimura S, Inagaki H, Haraguchi G, et al. Abstract 5022: The relationship between plasma Pentraxin 3 and coronary plaque morphologies in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2009;120:S1035-c-6.
6. Kapur NK, Yunis AA, Nguyen TA, et al. Abstract 5018: Soluble fms-like Tyrosine Kinase (sFLT1): a biomarker of endothelial origin in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Circulation* 2009;120:S1034-b.

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)

Transkateter-aortaventilimplantasjon

Terje Steigen, Hjereteavdelingen, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Ved årets TCT var det stor interesse for transkateter-aortaventilimplantasjon (TAVI). Det ble holdt flere sesjoner med forelesninger og direkteoverføringer hvor prinsipp, opplæring, praktisk gjennomføring og utviklingen framover ble drøftet.

Den første implantasjonen av perkutan aortaklaff ble utført i 2002. Totalt er det nå implantert vel 10000 perkutane aortaklaffer, og antallet øker raskt. Antallet illustrerer at metoden er etablert ved mange sentra internasjonalt. Det er foreløpig kun to klaffer som er aktuelle, Edwards Lifesciences (Edwards Sapien) og Medtronic CoreValve. Begge klaffer kan leveres kateterbasert via femoral tilgang. Edwards Sapien kan i tillegg implanteres transapikalt via en lateral minitorakotomi. Medtronic CoreValve har utviklet en teknikk for implantasjon gjennom arteria subclavia dersom transfemoral vei ikke er egnet.

Edwards Sapien-klaffen er basert på en ballongekspanderbar stent og er tilvirket av kalveperikard. Edwards Sapien finnes i to størrelser for behandling av klaffeostier mellom 18 og 25 mm med innfører-diameter på henholdsvis 22 og 24 French. Medtronic CoreValve finnes også i to størrelser, for annulus mellom 20 og

27 mm. Begge størrelsene leveres via 18 French innfører. Medtronic CoreValve baserer seg på en selvekspanderende nitinolramme, og klaffen er laget av perikard fra svin. Begge klaffetyper er tilgjengelige for klinisk bruk i Europa, men er hittil ikke godkjent for bruk utenom i godkjente studier i USA. Indikasjonen er symptombgivende aortastenose hos pasienter med høy risiko ved tradisjonell kirurgisk klaffeskifte eller antatt inoperable pasienter.

Martyn Thomas presenterte data fra 1083 påfølgende pasienter som fikk implantert Edwards Sapien klaffen i SOURCE-registeret. Man fant en 30-dagers-mortalitet på 8,5 %, og mortaliteten var høyere i gruppen som fikk klaffen via transapikal tilgang (10,3 %) versus transfemoral tilgang (6,3 %). Han begrunnet denne forskjellen med signifikante høyere komorbiditet i den transapikale gruppen. Der var høyere logistisk EuroSCORE (25,7 vs 32,9 %), mer perifer vaskulær sykdom (10,9 vs. 27,5 %), mer carotisstenose (>50 %) (7,6 vs. 7,1 %), flere med "porselensaorta" (4,6 vs. 11,5 %), flere tidligere bypassopererte (17,6 vs. 26,9 %) og flere med samtidig mitralklaffsykdom (16,1 vs. 32,8 %).

Dette er samme trend som ble funnet i Vancouvers og Leipzigs singel-senter-resultater. Mortaliteten i begge armer (transfemoral/transapikal) samlet var 10,4 % med 7,9 % mortalitet i den transfemorale armen og 15,1 % i den transapikale armen. Begge grupper hadde signifikant bedring i NYHA-klasse (fra NYHA III til NYHA I i løpet av en måned, vedvarende ved 2 år)

Resultater fra forskjellige registre indikerer at den kliniske bedring man oppnår består og at klaffefunksjonen holder seg stabil ut over 2 år. Dette er også presentert i data publisert av John Webb juni 2009. Presentasjoner fra Vancouver og fra Leipzig pekte på en nødvendig læringskurve og bedre kort- og langtidsresultater etter den initiale fase.

Ved TCT ble det presentert hele ni klaffe-proteser som er under utvikling. John Webb mente at nye klaffetyper i noen grad ville medføre nye læringskurver. Likevel er det all grunn til å følge med på nyere modeller som kan komme til å by på forbedringer.

Thomas Walther fra Klinik Für Herzchirurgie i Leipzig mente at kirurgisk aortaklaffoperasjon fortsatt er gullstandard, mens deres erfaring med transapikal tilgang tilsier at denne er den foretrukne minimalt invasive teknikken for høyrisikopasienter.

Registerresultater fra Siegburg, flere europeiske sentra og pågående registre i Australia og New Zealand tilsier at Medtronic CoreValve-klaffen er trygg og god behandling hos denne type pasienter.

Eberhard Grube fra Siegburg presenterte erfaringer med Medtronic CoreValve fra 2004 til nå. Bedring av teknikk og bedring av selve klaffeteknologien medførte reduksjon i kliniske hendelser. For eksempel falt mortaliteten i sykehuset fra hele 40 % i de innledende pasientene (n=10) behandlet med 25 Fr utstyr til 3 % i dagens pasienter (n=130), 18 Fr. Slag ble redusert fra 10 % i de tidlige serier til 1,5 % i 2009 18 Fr-gruppen. Utviklingen ligner den man har hatt når man sammenligner koronarkirurgi med PCI.

Sabine Bleiziffer fra München presenterte data fra oppstart til ett år på 179 pasienter behandlet med Medtronic CoreValve-klaffer. Dette var pasienter som ikke var egnet for kirurgi. Overlevelsen ved ett år var 78 %. 83 % av pasientene hadde ingen blødningshendelser registrert, 97 % hadde ingen tromboemboliske

hendelser, 99 % hadde ingen klaffe-strukturelle problemer. Blødningskomplikasjonsrate på hele 17 % ved ett år er et problem og har medført revurdering av platehemmer behandlingen. Konkret endring av platehemmerbehandlingen var ikke angitt (John Webb har tidligere publisert at man bør unngå "trippelbehandling, Marevan og ASA/klodidogrel hos disse pasientene).

Der var rapportert mange periprosedyrekomplikasjoner, noe som avspeiler høy risiko i gruppen. 13 % hadde komplikasjoner fra femoralt innstikk, 8 % krevde dialyse postoperativt, 7 % hadde nevrologiske hendelser og 26 % behøvde ny permanent pacemaker. Aortastenosen ble effektivt redusert til ca. 11 mmHg, og klinisk bedring var signifikant og varig.

Daniel John presenterte en studie med 100 pasienter som fikk implantert CoreValve. En tredjedel av pasientene hadde paravalvulær lekkasje, og det var signifikant større risiko for paravalvulær lekkasje ved høy grad av kalsifisering i klaffen. Mye kalk og paravalvulær lekkasje medførte behov for etterdilatasjon.

En poster presentert av Ali Azadini fra San Francisco redegjorde for en eksperimentell benkstude av "valve in valve". Poenget var å ikke bruke for stor stentklaff i en tidligere prote-seklaff. Resultatet mht. funksjon var tilsvarende kirurgisk utskiftning av klaffeprotesen dersom størrelsen var tilpasset.

Philipp Kahlert presenterte data omkring "Silent and Apparent Cerebral Ischemia After Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation". Der er rapportert 3-10 % slagrate ved TAVI, mens "tause" cerebrale hendelser er ukjent. I en serie med 52 påfølgende pasienter behandlet med aortaklaff (Edwards 21, Corevalve 10, kirurgiske 21) fant man med diffusjonsvektet MR nye intrakraniale foci med redusert diffusjon, men disse foci var ikke fulgt av nevrologisk dysfunksjon. Ved TAVI fant man nye lesjoner hos rundt 80 % av pasientene, mens ved kirurgisk metode nye lesjoner hos vel 50 %.

Flere rapporterte om ledningsforstyrrelser etter CoreValve-implantasjon. Det var noe varierende rate, 25- 40 % av pasientene hadde behov for permanent pacemaker. Tolkningen av disse resultatene kan være vanskelig da indikasjonen for permanent pacemaker nok varierer en del i disse materialene. En del pasienter har angivelig ikke behov for permanent pacemaker ved senere kontroller. De "offisielle" pacema-

ker-implantasjonsratene for Medtronic CoreValve ligger, så vidt jeg har forstått, på ca. 25 %.

Aktuelle TAVI-synspunkter til avslutning (fritt etter Martin Leon)

Klinisk behov for TAVI hos ”høyrisiko”-pasienter med aortastenose er høyere enn forventet.

TAVI er for lengst et dokumentert mulig og nyttig behandlingsprinsipp og er allerede integrert i aortastenosebehandlingen ved mange sentra.

Både utstyret og prosedyrene har utviklet seg raskt og kan beherskes etter gode treningsopplegg/opplæring.

Kliniske resultater ved erfarne sentra har stabilisert seg med 30-dagers-mortalitet < 10 %, sen mortalitet avspeiler underliggende komorbiditet

Det er udiskutabel tidlig og vedvarende god klinisk effekt.

Klaffene fungerer godt, men vi trenger data for varighet over lengre tid (10-15 år).

Optimal plassering kan lettere oppnås med avanserte bildeteknikker, og i fremtiden kan man tenke seg at klaffene blir mulige å omplasere, evt. fjernes, hvis ønskelig.

Flere spesialiteter vil jobbe sammen i team med utredning og behandling av klaffepasienter i fremtiden.

Vi vil se utvikling av bedre utstyr med lavere profil (18 Fr eller mindre), og vi kan oppnå mindre paravalvulær lekkasje. Lavere profil vil medføre økt andel perkutan og transluminal tilgang i forhold til transapikal tilgang.

Vi vil utvikle bedre forskningsprotokoller med mer standardiserte kriterier for vurdering av pasientene før og etter behandlingen, og metoden vil gradvis bli brukt i pasientgrupper med lavere risiko

SPIRIT IV-studien

Vernon Bonarjee, Hjerteavdelingen, Stavanger Universitetssjukehus

Dr. Gregg Stone fra Columbia University i New York presenterte SPIRIT IV-studien den 23. september. Denne studien sammenliknet bruk av den everolimus belagte Xience V-stenten med den paclitaxel belagte Taxus Express-stenten ved PCI av de novo-lesjoner i koronarcar. Dette var en studie med 3690 pasienter, hvorav 1100 med diabetes, som ble randomisert og fulgt i 1 år. Primær endepunkt var TVF (target vessel failure), definert som en kombinasjon av kardial død, nytt hjerteinfarkt pga. okklusjon av stentet kar og iskemidrevet TLR (target lesion revascularisation). Studien var designet for å vise at Xience V var bedre enn Taxus Express (superiority). Resultatet viste en signifikant reduksjon (38 %) i TLF fra 6,8 til 4,2 % ($p < 0,001$) ved bruk av Xience V i stedet for Taxus Express. TLR ble redusert med 46 % fra 4,6 % til 2,5 %. Stenttrombose ble sett i 0,17 % av pasienter behandlet med Xience V og i 0,85 % behandlet med Taxus Express, en reduksjon på 80 %.

Subgruppeanalyser viste at TLF var lik i begge grupper blant pasienter som hadde diabetes mellitus (6,4 % for Xience V mot 6,9 % for Taxus Express). Blant pasienter uten diabetes var TLF 54 % mindre ved bruk av Xience V (3,1 % mot 6,7 %, $p < 0,0001$). Xience V-stenten viste også 43 % reduksjon i TLF ved behandling av små kar (< 2,75mm diameter), 35 % i TLF reduksjon ved lange lesjoner (> 13,3 mm lengde) og 49 % reduksjon i TLF ved flerkarsykdom.

I motsetning til tidligere studier hadde SPIRIT IV kliniske og ikke-angiografiske endepunkter. Resultatene er derfor meget relevant for daglig praksis. SPIRIT IV er et av de største studiene der det er utført direkte sammenlikning mellom to medikamentstenter. Dataene bekreftet på nytt de enestående resultatene ved bruk av den everolimusbelagte Xience V-stenten.

FAME 2 års oppfølging

Resultater fra 2 års oppfølging i FAME-studien ble presentert av Dr William F. Fearon fra Stanford University den 23. september. "Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME)"-studien randomiserte 1005 pasienter med minst 50 % stenose i 2 eller flere koronararter til PCI basert på angiografifunn eller PCI basert på FFR (Fractional Flow Reserve)-målinger. I sistnevnte tilfelle ble kun stenoser med FFR-verdi $< 0,80$ behandlet med PCI. Resten fikk medisinsk behandling. Gruppene var balansert, og det var kun medikamentbelagte stenter som ble brukt. Det var $2,7 \pm 0,9$ lesjoner/pasient i angiografigruppen, og her ble $2,7 \pm 1,2$ stenter satt inn per pasient. Det var $2,8 \pm 1,0$ lesjoner/pasient i FFR-gruppen, og her ble $1,9 \pm 1,3$ stenter per pasient plassert ($p < 0,001$). Primær endepunkt var MACE, en kombinasjon av død, nye hjerteinfarkt eller ny intervensjon i løpet av det første året. Resultatene ble publisert i NEJM i januar 2009. De viste at FFR-målinger ikke førte til lengre prosedyretid. Det var 91 av 496 pasienter (18,4 %) i angiografigruppen som hadde en primærhendelse mot 67 av 509 pasienter (13,2 %) i FFR-gruppen ($p=0,02$). Tall for død eller infarkt var 11,1 % i angiografigruppen og 7,3 % i FFR-gruppen ($p=0,04$).

2-års-data i FAME ble presentert i San Francisco. Primær endepunkt etter 2 år var hhv. 22,2 % og 17,7 %, en absolutt reduksjon på 4,5 %. Død eller nytt infarkt ble redusert fra 11,7 til 8,4 %. Dette var hovedsakelig pga. en lavere insidens av nye hjerteinfarkter som ble redusert fra 9,7 til 6,1 %. Det var 513 lesjoner som ikke ble behandlet basert på FFR-funn. Kun én av disse lesjonene (0,2 %) førte til et infarkt i løpet av 2 år. Dr. Fearon konkluderte med at PCI av flerkarsykdom basert på FFR-funn var bedre enn PCI basert kun på angiografifunn, også etter 2 år.

Det er utført kostnadsanalyse i FAME-studien som har vist at PCI basert på FFR-funn kan redusere kostnader. Det var delte meninger i panelet om FFR skulle brukes rutinemessig. Noen mente at det var behov for en større randomisert studie. Det var enighet om at denne teknologien representerte et nyttig fremskritt innenfor intervensjon. En mente at det ikke ville være behov for å bruke dette på alle pasienter. Sannsynligvis vil 90 % av lesjonene være såpass trange at

angiografifunn er nok til å avgjøre PCI-behov, men i 10 % av tilfellene kan FFR være nyttig.

PLATO Invasive

Denne studien ble presentert den 24. september av Dr Christopher P. Cannon fra Brigham and Women's Hospital ved Harvard University i Boston. PLATelet inhibition and patient Outcome (PLATO) var en randomisert dobbelblind studie som sammenliknet ticagrelor mot klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom (ACS). Ticagrelor er en ny oral platehemmer med reversibel binding til platenes ADP-reseptor P2Y₁₂. Den virker direkte uten metabolisering og har derfor raskere og sikrere binding til blodplater enn klopidogrel. I hovedstudien ble 18624 ACS-pasienter randomisert til enten ticagrelor 180 mg etterfulgt av 90 mg x 2 daglig eller klopidogrel 300-600 mg ladningsdose etterfulgt av 75 mg x 1 daglig, innen 24 timer etter symptomdebut. Primær endepunkt var en kombinasjon av vaskulær (CV) død, hjerteinfarkt (MI) eller slag i løpet av de første 12 månedene. Resultatene viste en signifikant reduksjon i primær endepunkt i favor av ticagrelor (9,8 % mot 11,7 %, $p < 0,001$). Enkeltvis var det signifikant reduksjon i MI (5,8 % mot 6,9 %, $p = 0,005$), CV død (4,0 % mot 5,1 %, $p = 0,001$), men ikke av slagtilfeller (1,5 % mot 1,3 % $p = 0,22$). Det var ingen forskjell i større blødninger sammenlagt, men større blødninger ikke forbundet med by-passkirurgi var hyppigere ved bruk av ticagrelor (4,5 % mot 3,8 % $p = 0,03$). Resultatene er publisert i NEJM.

Det var planlagt en substudien i PLATO-studien bestående av pasienter der invasiv behandlingsstrategi var bestemt allerede ved randomisering. Resultater fra PLATO invasivstudien ble presentert på TCT. Det var 13408 (72 %) pasienter, 6732 i ticagrelor gruppen og 6676 i klopidogrel gruppen i denne substudien. Gruppene var godt balansert. Det var 48,4 % pasienter med STEMI og 82,3 % pasienter med troponin-stigning i ticagrelor-gruppen. Tilsvarende tall i klopidogrel -gruppen var hhv. 49,3 % og 84,0 %. Koronar angiografi ble utført i 96,8 %, PCI i 76,7 % og CABG i 5,5 % av ticagrelor-gruppen. Tilsvarende verdier i klopidogrel -gruppen var hhv. 96,9 %, 77,1 % og 6,1 %. Medikamentell behandling var også lik i begge grupper. ASA ble gitt til 97 % og GP IIb/IIIa-hemmere til 20 % i begge grupper. 7 % av pasi-

enter i begge grupper brukte klopidogrel fra før og 55 % i begge grupper hadde fått klopidogrel før randomisering. Det var 23,1 % av pasienter i ticagrelor gruppen og 21,8 % i klopidogrel-gruppen som prematurt avsluttet studiemedikamentet.

Resultater: Primær endepunkt (CV død, MI eller slag innen et år) var 9,02 % i ticagrelor gruppen og 10,65 % i klopidogrel-gruppen. (HR 0,84, 95 % KI = 0,75-0,94, $p = 0,0025$). MI ble redusert med 20 % fra 6,6 % til 5,3 % ($p=0,002$). CV-død ble redusert med 18 % fra 4,3 % til 3,4 % ($p=0,025$). Som i hovedstudien var det ingen forskjell i slagtilfeller. Det var 28 % færre stenttromboser i ticagrelor-gruppen, 3,1 % mot 2,2 % ($p = 0,003$). Sikker stent-trombose var redusert med 38 % fra 1,6 % til 1,0 % ($p = 0,003$). Det var ingen forskjell i alvorlige blødninger; 11,5 % i ticagrelor mot 11,6 % i klopidogrel-gruppen. Livstruende eller fatale

blødninger var også lik i begge grupper. Det var flere pasienter i ticagrelor-gruppen som opplevde dyspné (15,4 % mot 10,4 % ($p < 0,0001$), og flere måtte slutte med studiemedikamentet i ticagrelor-gruppen pga. dyspné, 0,9 % mot 0,3 % ($p < 0,0001$).

Det ble konkludert med at hvis 1000 pasienter ble behandlet med ticagrelor, ville dette føre til 11 færre dødsfall, 13 færre MI og 6 færre stent-tromboser i løpet av 12 måneder uten økt blødningsfare.

I diskusjonene etter presentasjonen ble det påpekt at primær endepunkt var en kombinasjon av CV død, MI og slag. Studien var ikke designet for å vise forskjell i mortalitet alene. En måtte derfor være litt forsiktig med å tolke mortalitetsdata. Studiepopulasjonen var kun de med ACS. Virkning av ticagrelor på en større befolkning av stabile koronar pasienter er derfor ikke klarlagt.

Kompleks PCI

Leif Thuesen, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital og Hjerteavdelingen, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Anvendelse af medicinafgivende stents (DES) er en forudsætning for PCI-behandling af komplekse koronararterielæsioner med godt langtidsresultat. Desuden indgår faktorer som forskel imellem forskellige typer af medicinafgivende stents, PCI-teknik, udvælgelse af læsioner/pasienter og anvendelse af supporterende behandling, for eksempel aortaballonpumpe. Dette års TCT har bragt ny information på disse felter.

Head to head sammenligning af koronare stents

SPIRIT IV-undersøgelsen inkluderede 3690 pasienter og COMPARE-undersøgelsen 1800 pasienter. I begge undersøgelser, var reference stenten den paclitaxel eluerende Taxus stent, som blev sammenlignet med den everolimus eluerende Xience V-stent. Medens SPIRIT IV-undersøgelsen var et multicenterstudie, sponsoreret af Abbott, var COMPARE et investigatorinitieret akademisk monocenterstudie fra Holland. Begge studier var styrkeberegnet på kliniske endepunkter. I SPIRIT IV var det

primære endepunkt target lesion failure (kardial død, target lesion myokardieinfarkt samt target lesion revaskularisering), som faldt ud til fordel for Xience V stenten (Taxus 6.8% vs. Xience V 4.2%, $p < 0,0001$). COMPARE viste lignende resultater. Begge studier påviste signifikant lavere forekomst af stent thrombose efter Xience V implantation, en forskel som viste sig allerede efter 10 dage i COMPARE-studiet.

2-års resultaterne fra LEADERS-undersøgelsen viste samstemmende med tidligere erfaringer, at Biosensors biolimus A9™-eluerende stent (BES) med degradérbar abluminal polymer havde samme resultater med hensyn til MACE (Major Adverse Cardiovascular Event = kardiel død, myokardieinfarkt og revaskularisering), som Cypher-stenten, og at der i undergruppen af pasienter med akut myokardieinfarkt (AMI) var signifikant færre tilfælde af MACE. Stenttrombose i den 2-årige observationsperiode var sjældne for begge stents vedkommende (0,2% for BES og 0,5% for SES).

Resultaterne fra ovennævnte studier viser at 3. generations stents som Xience V og BioMa-

trix er lige så effektiv som Taxus- og Cypher-stents, og sandsynligvis forbundet med forbedret sikkerhed.

Hvilke læsioner skal behandles

Der var 2-års resultater fra FAME-studiet, som er et prospektivt randomiseret studie, hvor der blev foretaget sammenligning af FFR (fraktionel flowreserve)-vejledt versus angiografi-vejledt PCI hos 1008 patienter med flerkarssygdom. I overensstemmelse med tidligere publikationer, viste 2-års resultaterne signifikant reduktion af MACE (angiografi-vejledt 18.3% vs. FFR-vejledt 13.2%, $p=0.02$) på grund af reduceret forekomst af død og myokardieinfarkt hos patienter i FFR-gruppen.

Kirurgi versus PCI

2-års opfølgelsen fra SYNTAX-studiet viste, også samstemmende med tidligere resultater, at patienter med lav eller middel SYNTAX-score med fordel kan PCI-behandles, og at der er specielt gode PCI-resultater for patienter med venstre hovedstammelæsion. Dette var baggrund for annoncering af et nyt studie med påbegyndelse af inklusion medio 2010, hvor patienter med venstre hovedstammelæsion vil blive randomiseret til kirurgi versus stenting med Abbots Xience Prime stent. Der er planlagt inklusion af 2500 patienter, og de primære endepunkter bliver sandsynligvis død, myokardieinfarkt og cerebralt vaskulært insult efter 3 år. Studiet bliver excessivt sponsoreret, og således en alvorlig konkurrent til det pågående Nordisk-Baltisk-Britiske Left Main Studie (Noble).

Bifurkaturstenting

I flere panelseancer og live-cases var der udbredt enighed om at anbefale den simple enstents-teknik med stenting af hovedkar, og stenting af sidegren ved risiko for okklusion. Med offentliggørelse af det Nordisk-Baltiske Bifurkaturstudie III, hvor vi sammenlignede +/- kissing balloon post dilatation af patienter, behandlet med én stent, synes der at være videnskabeligt belæg for yderligere simplificering af bifurkatur behandlingen. Der blev inkluderet 473 patienter i studiet, og 6-måneders MACE-raten var den samme i de to grupper (2.9 %). Vi forventer, at angiografiske data kan publiceres ved ACC 2010.

Profylaktisk anvendelse af aortaballonpumpe

Et engelsk studie (BCIS-1) foretog en randomiseret sammenligning af +/- profylaktisk aortaballonpumpe (IABP) behandling af 300 PCI-patienter med stærkt nedsat venstre ventrikel funktion og fandt samme forekomst af MACCE (major cardiac and cerebral adverse events) i de to behandlingsgrupper. Der var imidlertid flere blødninger og procedure-relaterede komplikationer i IABP gruppen. Studiet ændrer således ikke på det forhold, at der generelt er sparsom videnskabelig dokumentation for udstrakt anvendelse af IABP hos højrisiko PCI-patienter.



Et gennemsnittlig, friskt, veltilpasset voksent menneske står opp klokken halv åtte og føler seg elendig.

J Kerr



*It is always the best policy to speak the truth
- unless, of course, you are an exceptionally good liar.*

J.K. Jerome



Når samvitet vert for skralt, trøyster eg meg med at er du frisk, treng du ikkje jogga, og er du sjuk, kan det vera livsfarleg.

Ivar Eskeland

HORIZONS-AMI

**Dennis W.T. Nilsen, Hjereteavdelingen,
Stavanger Universitetssjukehus**

3602 pasienter som ble behandlet med primær PCI innenfor 12 timer etter symptomdebut, ble randomisert til enten ufraksjonert heparin pluss en GP IIb/IIIa-inhibitor eller kun til bivalirudin. Det primære endepunktet bestod av store blødninger og det sammensatte endepunktet død, reinfarkt, behov for ny revaskularisering av samme kar og hjerneslag ved 30 dagers oppfølging.

Pasientene ble dessuten randomisert i forholdet 3:1 til enten medikamentavgivende stent (DES, n=2257) eller til ren metallstent (BMS, n=749).

2 års oppfølgingsdata fra HORIZONS-AMI-studien bekrefter resultatene ved 30 dagers

oppfølging som viste at pasienter behandlet med bivalirudin hadde færre blødningskomplikasjoner enn pasienter behandlet med ufraksjonert heparin pluss en GP IIb/IIIa reseptorantagonist. Det ble dessuten registrert en signifikant reduksjon i totalmortalitet på 25 % i bivalirudin gruppen, og denne effekten var hovedsakelig betinget av en 41 % reduksjon i kardial mortalitet.

Det kombinerte endepunktet (MACE) ved 2 år var tilsvarende for paclitaxel-stenten (Taxus) som for den vanlige stålstenten (Liberte), og det var ingen forskjell mellom de to stent-typene i ARC (Academic Research Consortium)-definer-te (sikre og sannsynlige) stent-tromboser. Frekvensen av stent-trombose ved 2 år lå på 4,1 %.

Kliniske endepunkter i den farmakologiske delen av HORIZONS-AMI

Endepunkter	Bivalirudin, n=1800 (%)	Heparin pluss GP IIb/ IIIa-inhibitor, n=1802 (%)	Hasardratio (95 % KI)
Større blødninger, (utenom ved bypasskirurgi)	6,4	9,6	0,64 (0,51-0,81)
Total mortalitet	4,6	6,1	0,75 (0,56-1,00)
Kardial mortalitet	2,5	4,2	0,59 (0,41-0,86)
Reinfarkter	5,1	6,9	0,75 (0,56-0,98)
Sikre eller sannsynlige stent tromboser (ARC)	4,3	4,6	0,94 (0,67-1,32)

ARC=Academic Research Consortium

Endepunkter relatert til stent i HORIZONS-AMI

Endepunkter	Taxus (DES), n=2257 (%)	Express BMS stent, n=749 (%)	Hazard ratio (95% CI)
TVR	6,8	11,6	0,58 (0,44-0,76)
MACE (død, reinfarkter, slag, stent-tromboser)	11,0	11,2	0,98 (0,77-1,26)
Total-mortalitet	4,3	5,2	0,83 (0,57-1,20)
ARC, sikre eller sannsynlige stent tromboser	4,1	4,1	1,00 (0,66-1,51)

ARC=Academic Research Consortium