

# AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY'S ANNUAL SCIENTIFIC SESSION, CHICAGO

## 24.-27. MARS 2012

ACC.12 gikk i år av stabelen i Chicago og var ACC sin 61. kongress. Kongressen bød som vanlig på et stort antall symposier og "state of the art" foredrag hvor man kunne oppdatere seg innenfor svært mange felt av kardiologien. Hovedfokus var likevel de 18 *Late-Breaking Clinical Trials* som ble presentert.

Nedenfor følger referat fra noen av *Late-Breaking Clinical Trials*-presentasjonene. Deretter følger referat fra diverse sesjoner om genetik, bildediagnostikk ved alvorlig hjertesvikt og nytt innen pacemaker-/ICD-behandling. Det var betydelig færre nordmenn på kongressen enn tidligere år, og dermed også vanskeligere å finne noen som har tid til å skrive referat, men vi håper dere setter pris på det som foreligger.

God lesning!

Thor Edvardsen og Sigrun Halvorsen  
(lokale redaktører)



# LATE-BREAKING CLINICAL TRIALS 2012

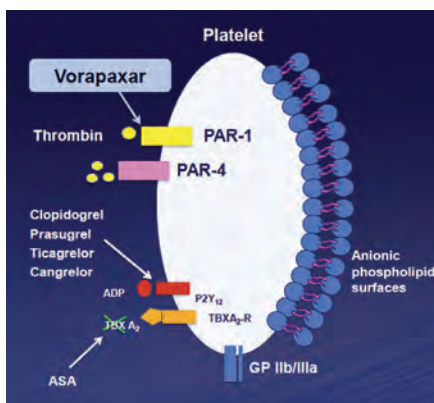
## TRA-2P: VORAPAXAR SOM SEKUNDÆRPROFYLAKSE ETTER HJERTEINFARKT

Jan Hysing, Medisinsk avdeling, Sykehuset Telemark

I denne studien undersøkte man effekten av et nytt platehemmende medikament, vorapaxar, som sekundær profylakse etter hjerteinfarkt.

*Bakgrunn:* Dobbel platehemming med ASA og klopidogrel har de siste 12 årene vært en hjørnestein i behandlingen av pasienter med akutt koronarsyndrom. Til tross for behandlingens effektivitet er man blitt klar over dens begrensninger relatert til farmakologiske og genetiske faktorer. Flere nye medikamenter som i kliniske studier har vist seg å være bedre enn klopidogrel, er nå på markedet. Disse har imidlertid også sine bivirkninger. I søken etter ytterligere forbedringer har forskerne lenge arbeidet med vorapaxar, som er en platehemmer som blokkerer den reseptoren på trombocytene som trigges av trombin (PAR-1) (se figur). Fase 2-studiene med vorapaxar hadde vist god effekt med minimal ekstra blødningstendens. To parallelle sekundærprofylaktiske studier, TRACER og TRA-2P, ble startet samtidig. TRACER inkluderte pasienter med akutt NSTEMI/UAP til vorapaxar eller placebo på toppen av aspirin og klopidogrel. Studien ble stoppet prematurt pga. en uakseptabel økning i antall intracerebrale blødninger (1,1 % i vorapaxargruppen vs 0,2 % i placebo-gruppen,  $p < 0,001$ ). Medikamentet reduserte heller ikke det primære endepunkt (P. Tricoci et al. N Engl J Med. 2012;366:20-33). TRA-2P-studien inkluderte 26.449 pasien-

ter med gjennomgått hjerteinfarkt, kjent perifer karsykdom eller tidligere hjerneslag, til langtidsbehandling med vorapaxar eller placebo som tillegg til standard platehemmende behandling. Det primære endepunkt var kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller slag, og median behandlingstid i studien var 30 måneder. Studien ble stoppet etter 2 år for gruppen med tidligere hjerneslag pga. en uakseptabel høy forekomst av intrakranielle blødninger i denne gruppen.



*Resultater:* Vorapaxar reduserte forekomst av det primære endepunkt etter 3 år fra 10,5 % til 9,3 % (HR 0,87,  $p < 0,001$ ). Det var en økning i antallet moderate og alvorlige blødninger fra 2,5 % på placebo til 4,5 % på vorapaxar (HR 1,66,  $p < 0,001$ ). Intrakranielle blødninger økte fra 0,5 % til 1,0 % med vorapaxar ( $p < 0,001$ ) (Morrow et al. N Engl J Med. 2012;366:1404-13).

### Kommentar:

Vorapaxar er en interessant substans som bør finne sin plass blant nye platehemmende medikamenter. Hvorvidt vorapaxar vil bli registrert i Norge gjenstår imidlertid å se. Lærdommen fra studiene TRITON, TRACER og nå TRA-2P er imidlertid at pasienter med tidligere gjennomgått hjerneslag kan få økt tendens til intrakraniell blødning med de mer potente platehemmende regimer, og at disse regimer derfor må brukes med forsiktighet eller kan være direkte kontrain-

disert i denne pasientgruppen (F. W. Verheugt: Beware of novel antiplatelet therapy in

ACS patients with previous stroke. *Circulation*, 2012;125:2821-3. Epub 2012 May. 9).

## THE STAMPEDE TRIAL: BARIATRIC SURGERY IN OBESE DIABETIC PATIENTS

*Jan Hysing, Medisinsk avdeling, Sykehuset Telemark*

Bakgrunnen for studien er det økende overvektsproblem som sees i USA så vel som i resten av verden. Overvektige med diabetes type 2 har ofte dårlig regulert blodsukker. Studien randomiserte 150 overvektige type 2 diabetikere med BMI 27- 40 kg/m<sup>2</sup> og HbA1c > 7 % til bariatrisk kirurgi (operasjon mot overvekt) eller til avansert medisinsk behandling med intensivt fokus på diett og medikamentell behandling. "Roux-en-Y gastric bypass" og "sleeve gastrectomy" var de to anvendte kirurgiske metoder som ble brukt i studien. Primære endepunkt var oppnåelse av HbA1c < 6 %. Sekundære endepunkt var endringer i fastende blodsukker, BMI, lipider, blodtrykk og medikasjon.

Studien hadde en oppfølgingstid på 12 måneder. Etter 12 måneder hadde man i kontrollgruppen for intens medisinsk oppfølging fått et gjennomsnittlig fall i BMI

fra 36,8 til 34,4 kg/m<sup>2</sup>. De opererte endret BMI fra 36,8 til 27 kg/m<sup>2</sup>. HbA1c sank i kontrollgruppen fra 8,9 til 7,5 %, mens de opererte senket sitt HbA1c fra 9,4 % til 6,5 %. I kontrollgruppen var det økt bruk av antidiabetika etter 12 måneder. De opererte reduserte gjennomsnittlige antall antidiabetiske medikamenter fra 2,5 til 0,6, og bruken av insulin ble seponert hos over 80 % av brukerne.

Det konkluderes med at bariatrisk kirurgi var mer effektiv enn medisinske regimer for å oppnå glykemisk kontroll hos overvektige type 2 diabetikere. Mange opererte kunne slutte med insulin og perorale antidiabetika. De opererte hadde en overlegent gunstigere utvikling av kardiovaskulære risikofaktorer som blodtrykk, HDL og triglyserider.

## ISSUE-3: PACEMAKER TIL PASIENTER MED NEVROMEDIERT SYNKOP OG DOKUMENTERT ASYSTOLI

*Jan Hysing, Medisinsk avdeling, Sykehuset Telemark*

"Tilt tale test" positive nevromedierte synkoper kan klassifiseres i fire ulike grupper avhengig av respons med blodtrykksfall, bradykardi og asystole. Tidligere studier på nytten av pacemakerbehandling uavhengig av responsgruppe (VASIS gruppe 1-4) har ikke vist forebyggende effekt mot nye

synkoper. Det nye med ISSUE-3-studien var at studien randomiserte pasienter med gjentatte synkoper og lange asytoplpauser (3-6,5 sekunder) påvist med *loop-recorder*. Inkluderte pasienter ble randomisert til aktiv eller passiv pacemakerbehandling.

Screening og utvalgsprosedyren til studien var slik at man hos 5600 pasienter over 40 år henvist for synkope fant indikasjon for implantasjon av *loop-recorder* hos 511 pasienter. Hos 89 av disse fant man på *loop-recorder* lange asystoliperioder (3- > 6 sekunder).

Implantasjon av pacemaker har i seg selv en betydelig placeboeffekt hos pasienter med synkopetendens, selv om pacemakere er deaktivert. Studien innbefattet derfor implantasjon av 2-kammer pacemaker hos 77 pasienter, mens pacemaker hos 39 av pasientene på blindet vis var deaktivert.

*Resultater:* Det primære endepunkt var tid til første synkope. I løpet av en toårsperiode forhindret aktiv pacemakerbehandling nyoppstått synkope hos 11 av 38 pasienter, en absolutt reduksjon på 32 % og en relativ reduksjon på 57 %.

Det konkluderes med at pacemakerbehandling har godt effekt ved behandling av pasienter med nevromediert synkope, forutsatt påviste blokkeringer på over 3 sekunder.

## ASCERT-STUDY: EFFEKT AV PCI VERSUS CABG

*Jan Hysing, Medisinsk avdeling, Sykehuset Telemark*

Over hele verden ser man en tendens til at pasienter med tre-karsykdom gjennomgår omfattende PCI-prosedyrer i stedet for aortokoronar bypasskirurgi (CABG). SYNTAX-studien viste imidlertid bedre resultater ved CABG for de sykeste. I en observasjonell studie ønsket forskerne å belyse temaet fra aktuell klinisk praksis ved hjelp av store kliniske registre. Studien var et samarbeid mellom *American College of Cardiology Foundation* og *Society of Thoracic Surgeons*. Man kombinerte data fra fire store databaser for PCI og CABG med opplysninger fra *Medicare/Medicaid*. På dette viset kunne man sammenligne overlevelsesdata fra 86 244 CABG-opererte med 103 549 PCI-pasienter over 65 år, med to- og trekarsykdom. De to gruppene var i utgangspunktet temmelig like med hensyn til den prosentvise fordelingen av risikofaktorer og komorbiditet. Det var imidlertid flere numerisk små, men dog statistisk signifikante forskjeller mellom

gruppene. Trenden gikk mot at de opererte hadde lavere EF, flere infarkter, flere affiserende kar, de røykte mer og hadde mer komorbiditet, men de var i snitt 1,6 år yngre. For å korrigere for dette ble det utført en statistisk justering ved hjelp av "inverse propensity score", men det er likevel vanskelig å korrigere for alle forskjeller i slike registre.

*Resultater:* Både justert og ujustert viste overlevelsesanalysene initialt en fordel for PCI framfor CABG på under 1 %. Men kurvene krysset og etter 12 måneder var imidlertid overlevelsen bedre for de opererte enn for PCI-pasientene. Forskjellene mellom gruppene økte med litt over 1 % per år slik at 4-års-mortaliteten for CABG var 16 % og for PCI 20,9 %. Det ble konkludert med at langtidsoverlevelsen for revaskulariserte pasienter over 65 år var best etter CABG (Weintraub et al. *N Engl J Med* 2012;366:1467-76. Epub 2012 Mar 27.).

# ACRIN PA 4005-STUDIEN: KORONAR CT VED AKUTT KORONARSYNDROM

*Per Torger Skretteberg, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål*

Harold I. Litt fra Pennsylvania presenterte denne multisenterstudien ved "Late-Breaking Clinical Trials" sesjonen, og studien ble publisert online samtidig i *N Engl J Med*.

Koronar CT-angiografi (CCTA) er vist å ha en høy negativ prediktiv verdi for koronarsykdom (1), men det er ikke tidligere vist hvorvidt det er trygt å benytte metoden til å selektere pasienter for hurtig utskrivelse etter vurdering for mulig akutt koronarsyndrom (AKS) i sykehus.

Studien inkluderte 1370 pasienter med brystsmarter inkludert ved fem sentre i USA som ble bedømt til å ha lav til intermedier risiko ut fra standard retningslinjer for risikostratifisering ved mulig AKS. De

ble randomisert i en 2:1-ratio til CCTA eller tradisjonell brystsmerte-observasjon og behandling. Det primære endepunkt var sikkerhet ved CCTA-strategien bedømt ut fra hendelsesrate av det kombinerte endepunkt hjerte-død og ikke-fatalt hjerteinfarkt første 30 dager etter presentasjon ved sykehus med brystsmarter. En 30 dagers hendelsesrate på under 1 % ble bedømt som tilfredstillende sikkerhet. Av 908 pasienter randomisert til CCTA ble undersøkelsen utført hos 767 (84 %). Vanligste årsak til at CCTA ikke ble utført var vedvarende høy hjertefrekvens. Av de 767 som fikk utført CCTA, ble 640 (83 %) vurdert til ikke å ha klinisk betydningsfull koronarsykdom (maksimal koronar stenose < 50 %). Ingen av disse 640 pasientene fikk hjerteinfarkt eller døde innen de første 30 dager. Sammenlignet med gruppen med tradisjonell behandling (n=462) ble flere pasienter i CCTA-gruppen skrevet direkte ut fra akuttmottaket (49,6 % vs 22,7 %), de hadde kortere median liggetid på sykehus (median 18,0 vs 24,8 timer;  $p < 0,001$ ) og en høyere andel bedømt til å ha klinisk betydningsfull koronarsykdom (9,0 % vs 3,5 %). Man kunne ikke påvise forskjeller i bruk av helseressurser mellom de to gruppene i studieperioden på 30 dager. Det ble også utført omtrent like mange invasive koronare angiografier i CCTA-gruppen som i kontrollgruppen (5,1 % vs 4,2 %), men det var en lavere andel med negativt funn i CCTA-gruppen (29 % vs 53 %). Forfatterne konkluderte med at CCTA er en trygg og effektiv metode for å selektere pasienter med brystsmarter og lav til intermedier risiko for tidlig utskrivelse fra sykehus.

Dette er den første randomiserte studien med tilstrekkelig styrke til å vurdere sikkerheten ved en CCTA-basert strategi for diagnostikk av mulig AKS og seleksjon av pasienter som egner seg for rask utskrivelse fra sykehus. Forfatterne peker selv på flere



viktige begrensninger. Dette var en pasientpopulasjon med lav til intermedierisk risiko, og noen av dem med lav risiko hadde kanskje ikke behov for supplerende undersøkelser utover en standard initialvurdering inkludert anamnese, EKG og biomarkører. CCTA på denne indikasjonen utsetter dermed en del av pasientene for en unødvendig stråledose. Det er imidlertid ikke gjort opp tall på stråledoser i studien foreløpig. Flere pasienter fikk ikke utført CCTA fordi de hadde for høy hjertefrekvens og man dermed ville fått for dårlig bildekvalitet. Professor Thomas Gerber fra Mayo-klinikken spurte hvorfor man ikke hadde valgt en "trippel rule-out"-strategi hvor man også undersøker thorakal aorta og pulmonalarteriene i tillegg til koronararteriene. Til dette svarte Litt at de i første omgang hadde valgt å fokusere på å utelukke akutt koronarsyndrom, men at man i fremtiden vil kunne kjøre "trippel rule-out" med akseptabel stråledose. Studiegruppen hadde foreløpig ikke gjort opp tall på hvor mange som hadde lungeemboli eller akutte aortasyndromer. Man oppdaget flere pasienter med koronarsykdom i CCTA-gruppen, men man vet ikke om dette fører til at flere får bedre behandling eller om man oppdager koronarsykdom som egentlig ikke har gitt symptomer og kanskje heller ikke trenger aggressiv behandling.

**Kommentar:** CCTA synes å være en lovende metode for effektiv og presis diagnostikk av pasienter med brystsmarter. Nyere teknologi vil senke stråledosene og også gjøre at man oppnår gode bilder på pasienter med høyere hjertefrekvens. Det gjenstår å vise at en CCTA-basert strategi gir en helsemessig og/eller en økonomisk gevinst. Dersom man ønsker å bruke metoden til å oppnå redusert liggetid i sykehus, vil man sannsynligvis måtte ha tilgang på personale med erfaring i bildeopptak og tolkning av CCTA store deler av døgnet. Dette vil være en utfordring selv på store sykehus, og det er usikkert om det er mulig å få til på de mange mindre sykehus vi har i Norge. Personlig er jeg også noe betenkt på at man kan komme til å ha for stort fokus på ren anatomisk diagnostikk på bekostning av funksjonstesting som gir verdifull, ofte komplementær, diagnostisk og prognostisk informasjon. Det blir likevel spennende å følge med på kommende studier av CT-baserte diagnostiske metoder ved akutte brystsmarter.

1. Janne d`Othee B, Siebert U, Cury R et al. A systematic review on diagnostic accuracy of CT-based detection of significant coronary artery disease. *Eur J Radiol* 2008;65:449-61.

## EINSTEIN-PE-STUDIEN: RIVAROXABAN VED AKUTT LUNGEEMBOLI

*Sigrun Halvorsen, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål*

Denne studien undersøkte effekten av den orale antikoagulant rivaroxaban som behandling ved akutt lungeemboli. Rivaroxaban er en faktor Xa-hemmer som har vist seg å være like effektiv og trygg som standard antikoagulasjonsbehandling til å forebygge både dyp venetrombose (DVT) etter hofte- og knekirurgi og som slagprofylakse ved atrieflimmer. Medikamentet er nå godkjent på disse indikasjonene. I *EINSTEIN*-programmet ville man undersøke om rivaroxaban alene kunne erstatte heparin/

warfarin ved behandling av DVT og akutt lungeemboli, og *EINSTEIN-DVT*-studien kom positivt ut i så henseende (*N Engl J Med* 2010; 363:2499- 510). I *EINSTEIN-PE* var turen kommet til behandling av akutt lungeemboli: 4832 pasienter med akutt symptomgivende lungeemboli ble tilfeldigvis til behandling med rivaroxaban eller til standard behandling med enoksaparin og warfarin. Behandlingen med rivaroxaban utgjorde 15 mg x 2 i 3 uker, deretter 20 mg daglig. Behandlingen i standardgruppen i

t tillegg til warfarin var enoksaparin 1 mg/kg x 2 til INR var  $\geq 2,0$  i minst 2 dager, deretter warfarin med tilstrebet INR mellom 2,0 og 3,0. Behandlingsvarighet (3, 6 eller 12 mnd) skulle være i tråd med vanlig behandlingstradisjon og ble bestemt av behandlende lege før randomisering. Studien var åpen, og det var en såkalt "non-inferior"-design, dvs. man ville prøve å vise at rivaroxaban ikke var dårligere enn standard behandling. Diagnosen lungeemboli ble stilt med spiral-CT i 87 % av tilfellene, i øvrige tilfeller med lungescintigrafi. Pasienter som hadde fått eller skulle få behandling med fibrinolyse, kunne ikke inkluderes i studien. Gjennomsnittlig behandlingstid var 9 måneder. Det primære effekt-endepunkt var symptomgivende residiv av venøs tromboembolisme.

Resultatene av studien viste at rivaroxaban ikke var dårligere enn standard behandling til å hindre ny tromboemboli (forekomst var 2,1 % i rivaroxabangruppen vs 1,8 % i standard behandlingsgruppen, hasard ratio 1,12,  $p=0,003$  for *non-inferiority*). Forekomst av klinisk signifikant blødning var ikke økt med det nye behandlingsalternativet (10,3 % vs 11,4 %, HR 0,90,  $p=0,23$ ). Alvorlige blødninger forekom hos 1,1 % i rivaroxabangruppen vs 2,2 % i standard behandlingsgruppen (HR 0,49,  $p=0,003$ ). Forekomst av intrakranielle blødninger var svært lavt i rivaroxabangruppen (0,1 % vs 0,4 %) til tross for den høye initialdosen med rivaroxaban. Det var ingen forskjell når det gjaldt andre bivirkninger.

Forfatterne konkluderte med at et enkelt regime med rivaroxaban-tabletter alene er like effektivt som standard behandling med enoksaparin etterfulgt av warfarin ved behandling av akutt lungeemboli, og at det nye regimet hadde lavere forekomst av alvorlige blødninger (N Engl J Med 2012; online 26. mars).

**Kommentar:** Dette er en spennende studie som åpner mulighet for at den nye perorale antikoagulanten rivaroxaban kan bli et alternativ til standard antikoagulasjonsbehandling også ved akutt lungeemboli. Det vil kunne forenkle behandlingen av denne tilstanden betydelig sammenliknet med i dag og muliggjøre utskrivning fra sykehus på et tidlig tidspunkt. Det gjenstår imidlertid å se om indikasjonen vil bli godkjent i Norge. Det har vært noe kritikk av den relativt liberale definisjonen av *non-inferiority* som ble anvendt i studien, med en øvre grense for konfidensintervallet på 2,0. Men sammen med alle de andre data vi nå har på rivaroxaban, både som slagprofylakse ved atrieflimmer og som behandling ved DVT, ser det både trygt og lovende ut.



# KATETERBASERT AORTAVENTIL- IMPLANTASJON OG 2-ÅRS RESULTATER AV PARTNER- STUDIEN

*Christian Hall, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus*

TAVI (transcatheter aortic valve implantation) – nå også kalt TAVR (transcatheter aortic valve replacement) var tema på flere sesjoner ved ACC.12. Helhetsinntrykket er at feltet nå er i en modningsfase etter at den første pionertiden er tilbakelagt. I tillegg må en bemerke at man i USA faktisk synes å ligge noe etter Europa i utviklingen av metoden. Eksempelvis har FDA ennå ikke godkjent metoden som alternativ til kirurgi hos høyrisikopasienter. Videre kan nevnes at Edwards 2. generasjons klaffeprotese med tynnere introducer har vært i bruk i Europa siden sommeren 2011, mens man i USA ennå ikke har FDA-godkjenning for denne vesentlige metodeforbedring.

Den viktigste nyheten var presentasjon av 2 års oppfølging av *PARTNER A*, som studerte TAVR (Edwards 1.generasjons utstyr) vs kirurgi i høyrisikopasienter. Som etter 1 år var det ved 2 års oppfølging ingen forskjell i totalmortalitet mellom gruppene (N Engl J Med 26. mars 2012).

I TAVR-gruppen var det relasjon mellom grad av paravalvulær lekkasje og mortalitet (ingen/minimal vs moderat/alvorlig lekkasje: 14,5 vs 29,5 % mortalitet). Dette aktualiserer behovet for å oppnå nøyaktige annulusmål og god tilpasning mellom protese og annulus for å minimalisere lekkasje.

I en sesjon ble det arrangert debatt over metodeaspekter. Man diskuterte generell anestesi vs sedasjon, hybrid operasjonsstue vs angiolab og transøsofagus-ekkokardiografi vs gjennomlysning for plassering. Bruk av anestesi er betydelig hyppigere i USA enn i Europa (65 vs 5 %). Hybrid operasjonsstue er fint å ha, men få sentre har anledning til å bruke slike fasiliteter. I Rouen har de siden starten i 2002 gjort prosedyren på angiolab "uten problemer".

De klarer seg også kun med gjennomlysning under plassering og anvender TEE kun i sjeldne tilfelle (0,05 %).

The Valve Academic Research Consortium (VARC) publiserte i januar 2011 standardiserte kriterier for viktige endepunkter hos TAVI-pasienter. Patrick Serruys fra Rotterdam redegjorde for arbeidet med revidert versjon av disse.

Fleire foredragsholdere var inne på optimal pasientseleksjon. En omtaler følgende grupper:

- Terminale pasienter som kun skal ha lindrende behandling
- Pasienter som får TAVI pga. prohibitiv høy kirurgisk risiko (studert i *PARTNER B*)
- Pasienter med høy risiko som kan opereres, men som vil ha likeverdige langtidsresultater med TAVI (studert i *PARTNER A*).
- Pasienter med lavere kirurgisk risiko som er kandidater til randomiserte studier (se nedenfor)
- Pasienter med lav kirurgisk risiko eller behov for mekanisk ventil som skal opereres (er ikke TAVI-kandidater i dag)

I tillegg kommer spesielle grupper hvor en høster erfaring, som pasienter med bikuspid klaff og «*valve in valve*»-prosedyrer ved degenerert biologisk protese.

Det foregår nå to nye randomiserte studier. *PARTNER II* er begrenset til USA og studerer Edwards 2. generasjonsutstyr hos pasienter med lavere kirurgisk risiko enn *PARTNER A* (STS score  $\geq 4$ ). Beregnet ferdig inklusjon er i 2015. *SURTAVI*-studien, som nettopp er startet opp, er en hovedsakelig europeisk studie som anvender Medtronic Core-Valve, og inkluderer pasienter med STS-score mellom 3 og 8.



Hva vil skje fremover? Hvis vi ikke får overraskelser i langtidsoppfølgingen av allerede behandlede pasienter vil utstyret og teknikk raffineres ytterligere og indika-

sjonsområdet fortsette sin ubønnhørlige gang mot lavere kirurgisk risiko og yngre alder.

## GENETISK KARDIOLOGI

*Kristina H. Haugaa, Mayo Clinic, Rochester, USA og Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

Genetikk og genetiske hjertesykdommer hadde relativt mange sesjoner ved årets ACC-kongress.

### Genetikk og plutselig død

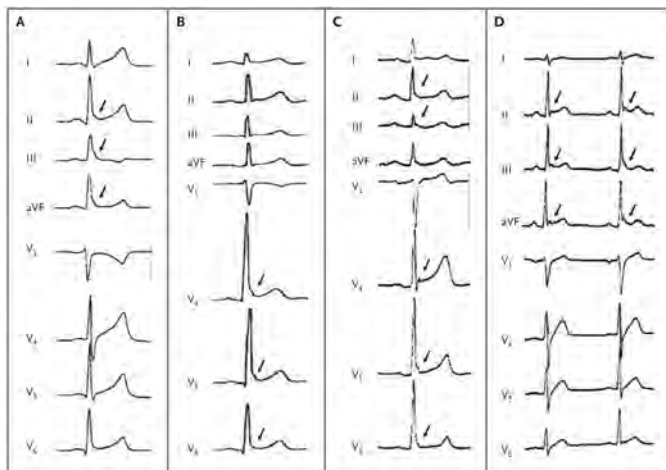
Denne sesjonen gikk igjennom forekomsten av plutselig død i befolkningen og mulige diagnoser. Sumeet Chigh fra Los Angeles startet med et sammendrag om plutselig død i befolkningen. Ved plutselig død hos personer under 35 år må man vurdere de genetiske hjertesykdommene som årsak. Postmortem genanalyse, kjent som genetisk obduksjon, kan gi diagnosen og føre til identifisering av familiemedlemmer med økt risiko. Dessuten er det oftest en lettelse for familien å få en forklaring på et tragisk dødsfall. Michael Gollob fra Canada gikk igjennom kort QT-tid-syndrom og tidlig repolariseringssyndrom (early repolariza-

tion). Det er usikkert om disse to tilstander overlapper hverandre. Kort QT-tid-syndrom er beskrevet som en meget sjelden kombinasjon med QTc < 360 ms i tillegg til idiopatisk ventrikkelflimmer eller plutselig død i familien i ung alder. I motsetning til kort QT-tid er tidlig repolarisering et EKG funn som er hyppig i normalbefolkningen med opptil 5 %. Tidlig repolarisering har vist å gi økt risiko for plutselig død i store materialer<sup>1,2</sup>. Patomekanismen for tidlig repolarisering er så langt ukjent. Det er ikke mulig å bruke EKG-funnet som screening for plutselig død på grunn av den høye prevalensen av disse forandringene på EKG. Hos atleter kan EKG vise tidlig repolarisering så ofte som 30 %.

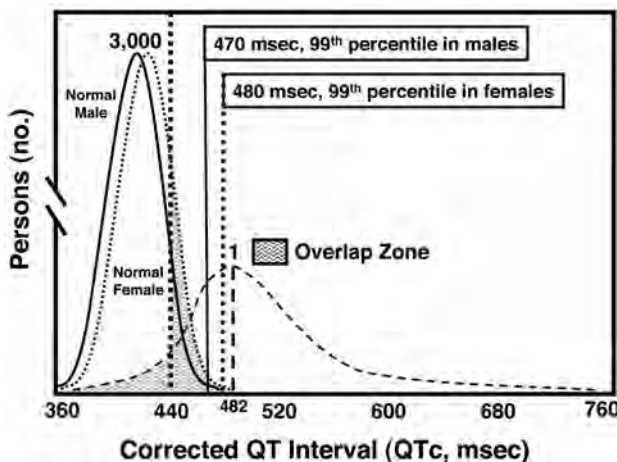
Michael Ackerman fra Mayo Clinic, Rochester, USA, sammenfattet dagens kunnskap om LQTS. Grensene for normalfunn av QTc har flyttet seg oppover på

skalaen, og man angir nå QTc > 470 ms for menn og QTc > 480 ms for kvinner som patologisk om man i tillegg har symptomer eller funn eller annen mistanke om patologi. Ved tilfeldige EKG funn bør man ikke sette diagnosen lang QT-tid før QTc > 500 ms.

Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT) ble presentert av Arthur Wilde, Amsterdam, Nederland. En nyere studie har vist at flekainid kan være et godt preparat å behandle med i tillegg til betablokker.



Tidlig repolarisering vist med pil. Fra Haissaguerre et al. *N Engl J Med* 2008;358:2016-23.



99 persentil for QTc hos menn og hos kvinner. Fra Taggart NW, Ackerman MJ. *Circulation*. 2007; 115: 2613-2620

## Genetisk testing gjennom to decennier

Den kardiologiske genetiske era har nå vedvart i omtrent to decennier og har forandret seg mye i løpet av denne relativt korte tiden. To tiår med forskning har vært dedikert til å finne sykdomsgivende mutasjoner, og mye håp har vært knyttet til disse funnene. Så sent om i 2003 var hele det menneskelige genomet ferdig kartlagt og fremtidstroen grenseløs. Klinisk sett har genetisk testing bidratt med diagnose for lang QT-tidssyndrom, hypertrofi kardiomyopati, arytmiogen høyre ventrikelkardiomyopati (ARVC), familiære former for dilatert kardiomyopati og katekolaminerg polymorf ventrikelkardiomyopati. I tillegg har man muligheten for å identifisere familiemedlemmer som ennå ikke har utviklet symptomer og å tilby forebyggende behandling og livsstilsråd. Dette gjør at genetisk testing direkte påvirker behandling, oppfølging og prognose hos spesifikke kardiologiske tilstander. Videre har disse studiene økt vår kunnskap om cel-



## Genetisk testing forstyrres av bakgrunnsstøy

Spekret av genetisk variasjon er ulikt i ulike gener og hos ulike raser. Bakgrunnsstøyen i de LQTS-relaterte gener, det vil si frekvensen av genvariasjon i friske personer, er rundt 5 %. Radikale mutasjoner som

drastisk forandrer ionekanalen er sykdomsgivende i 99 %. Også *missense*-mutasjoner, mutasjoner som kun forandrer en aminosyre i proteinet, er ofte sykdomsgivende ved klinisk sikker LQTS.

Annerledes er det for ARVC. Klinisk genetisk testing for ARVC inkluderer gener som koder for

desmosomale proteiner. Det genetiske bakgrunnsstøyet i de ARVC-relaterte genene er betydelig høyere og er angitt til å være ca. 16 %, altså tre ganger høyere enn for LQTS. Dette betyr at vi oftere vil motta positive mutasjonssvar når vi tester for ARVC uten at disse varianter vil ha klinisk betydning, da 16 % av normalbefolkningen har den samme

lulær elektrofysiologi og mekanismer for kardial remodellering.

Erfaringer etter 10-20 års genetisk testing har imidlertid vist, som så ofte, at fasit på langt nær er funnet, og spørsmålene øker i takt med svarene man har funnet. Et av de større kliniske problemene med genetisk testing for sykdommer er at bakgrunnsstøyen i genetisk variasjon er større enn først antatt. Dette betyr at for enhver sykdom man tester for genetisk, bør man kjenne til signal-støy-ratioen for korrekt tolkning av svaret. Med andre ord: Er den genetiske varianten man har funnet hos en pasient klinisk betydningsfull eller forekommer den hos den friske normalbefolkning som en sjelden, men betydningsløs variant?

genvarianten. Genvariasjonen er enda høyere hos afroamerikanere og *hispanics* og noe lavere hos den kaukasiske rase.

1000 genom-prosjektet avsluttet pilotfasen i 2010 og betyr at 1000 friske normalpersoner av ulik rase og etnisitet er fullstendig kartlagt genetisk<sup>3</sup>. Disse 1000 gensettene vil øke vår kunnskap om normal genetisk variasjon mellom personer som gjør hvert individ unikt. Første erfaringer med denne databasen viser at det er betydelig større variasjon mellom individer enn først antatt. Det kompliserer genetisk testing ved at en ny variant hos en pasient i mindre grad betyr at det er varianten som er sykdomsgivende, men kan være en normalvariant.

## Klinisk lærdom

Oppsummert er det viktig å se genetisk testing i lys av disse funnene og være forsiktig med å karakterisere en ny genetisk variant som sykdomsgivende. Pasientens totalbilde med sykehistorie, familieanamnese etc. må

fortsatt utgjøre fokus. På samme måte som en negativ gentest ikke utelukker arvelig hjertesykdom hos en pasient med tydelige kliniske funn, bør en positiv gentest ikke føre til diagnose hos et klinisk uføfallende individ.

## Referanser

1. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer J, De RL, Pasquie JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De CC, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le SS, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clementy J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358:2016-2023.
2. Tikkanen JT, Anttonen O, Juntila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361:2529-2537.
3. Durbin RM. et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010; 467:1061-1073

# BILDEDIAGNOSTIKK VED ALVORLIG HJERTESVIKT

*Nina Hasselberg, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

**Strain ekkokardiografi:** Presentert av Thomas Marwick, Cleveland Clinic, USA.

*Prognostisk evaluering:* EF på  $\leq 35\%$ , som tilsvarer *strain*  $\geq 12\%$ , er en etablert grense for både behandling og prognose ved hjertesvikt på tross av at EF har uheldig høy intra- og interobservatør variabilitet. Tilsvarende er variabilitet for *strain* betydelig lavere, delvis grunnet automatiserte *strain*-målinger, og vil derfor være et mer nøyaktig mål når indikasjon for behandling skal vurderes. Marwick viste til tre studier der både sirkumferensiell og longitudinell *strain* var gode prognostiske markører. Ut fra dette bør vi spørre oss om ikke *strain*-målinger skulle inkluderes i større grad når indikasjon

for behandling vurderes, som ved f.eks. ICD- og CRT-implantasjoner.

*Behandlingsrespons:* Igjen fokuserte han Marwick på stor variabilitet (test-retest) ved EF-måling og at dette av denne grunn er et dårlig mål for vurdering av effekt av hjertesviktbehandling. Han henviste til en studie av Otterstad (*Eur Heart J* 1997) som viste test-retest-variabilitet på 12% og at endring i EF etter behandling måtte være  $\geq 11\%$  for å være sikker på at endring ikke kun skyldtes test-retest-variabilitet. Til sammenlikning refererte han til en studie der *speckle tracking strain*-metode viste kun 5-7% test-retest-variabilitet (Kjaergaard et al. *JASE* 2006).

*CRT/ICD seleksjon:* Vi kan være enige med ham om at dette er "Tiger-country". Som kjent har man lenge forsøkt å finne parametre for å predikere CRT-respons, delvis med ekkokardiografiske markører for dyssynkroni, uten å lykkes. Man bør derfor være forsiktig med å avslå CRT-behandling på bakgrunn av manglende mekanisk dyssynkroni alene. Dog viste han til en kollegas arbeide på *longitudinal strain index* (P. Lim et al. 2008). Her er hovedpoenget at tidsbestemmelse av dyssynkroni er viktige og dette integreres med mengden av dyssynkroni. Denne parameter har vist klart bedre evne til å skille CRT-responder fra ikke-repondere sammenliknet med å kvantifisere dyssynkroni alene.

For ICD påsto han at et globalt funksjonsmål som EF (som i dag brukes som determinant for ICD-implantasjon) eller *strain*, er inadekvat for å vurdere arytmi fare og ICD-indikasjon. Som vi vet er det i dag ikke ubetydelig både under- og overimplantasjon av ICD. Marwick hadde tro på å vurdere dispersjon av kontraksjon i venstre ventrikkel ved risikostratifisering av alvorlig arytmi idet dette speilet elektrisk dispersjon og arytmi substrat. Han refererte naturligvis til Kristina Haugaas interessante arbeider hvor forfatterne finner signifikant sammenheng mellom arytmi og øket mekanisk dispersjon (variasjon i tid til maksimal kontraksjon i ulike VV-segment) i ulike pasientpopulasjoner (Haugaa et al. Eur Heart J 2009 og J Am Coll Cardiol 2010, Sarvari et al. Eur Heart J 2011). Som oss konkluderer han med at mekanisk dispersjon har potensiale som et viktig hjelpemiddel i risikostratifiseringen for ventrikulær arytmi og i beslutningsprosessen for ICD-implantasjon.

*Viabilitet:* *Strain* ekkokardiografi øker sensitivitet ved dobutamin stress-ekkokardiografi og anvendelsen av *strain* for denne indikasjon vil nok øke.

*Høyre ventrikkels funksjon:* Til slutt nevnte han hvordan *strain* kan brukes i utvelgelsen av pasienter til *left ventricular assist device* (LVAD), idet redusert *strain* av høyre ventrikkel før LVAD er vist å korrelere signifikant med svikt av høyre ventrikkel etter LVAD-implantasjon.

**3D Ekkokardiografi.** Presentert av Roberto Lang, Chicago, USA.

Teknikken og programvare for 3D ekkokardiografi er bedret. Man er ikke lenger avhengig av å summere 3-4 hjerteslag for å få et fullstendig bilde av venstre ventrikkel. Man kan derfor nå få gode bilder av pasienter med uregelmessig rytme.

3D ekkokardiografi har vist seg bedre enn 2D ekkokardiografi for volumberegning, idet man ikke er avhengig av å forutsette antakelsen om geometrisk symmetriske kamre. Dette er vist ved utmerket korrelasjon mellom 3D ekkokardiografi og MR for volumberegning av venstre ventrikkel, høyre ventrikkel og atrier. En liten underestimert av volum ved 3D ekkokardiografi finnes dog sammenliknet med MR grunnet at man ved endokardial opptegning ved ekkokardiografi oftest tar med seg noe trabekelverk som ikke skilles like godt fra kompakt myocard som ved MR. Intra- og interobservatørvariabilitet er mye bedre for 3D enn 2D ekkokardiografi, selv om de ikke er på nivå med den lave variabilitet ved MR og CT. 3D ekkokardiografi er god for fremstilling og kvantifisering av form av venstre ventrikkel med beregning av regionale kurver og kan brukes til å vurdere remodelering. Man får mange kortaksessnitt, og 3D ekkokardiografi vil i fremtiden kunne brukes til stessekardiografi-undersøkelsen. Med tanke på *speckle tracking* har 2D ekkokardiografi ulempen med at noen spekler kan forsvinne ut av sektoren. Dette problemet eksisterer naturligvis ikke ved 3D ekkokardiografi, og foredragsholder tippet på at i fremtiden vil *speckle tracking* med 3D ekkokardiografi bli beste metode for vurdering av venstre ventrikkels mekanikk, inkludert dyssynkroni-vurdering. 3D ekkokardiografi inngår også fusjonert med andre bildefremstillingsmodaliteter. Han viste eksempel på 3D ekkokardiografi fusjonert med CT til hjelp ved elektrofysiologisk behandling.

Konklusjonen var at 3D ekkokardiografi gir signifikante fordeler overfor 2D ekkokardiografi for kvantifisering av kamre, mtp. både nøyaktighet og reproduserbarhet. Bruk av 3D ekkokardiografi som verktøy for beregning av venstre ventrikkelkamres volum, masse, funksjon og form er i dag økende.

**MR ved akutt hjertesvikt.** Presentert av Andrew Arai, National Institute of Health, USA.

Det ble lagt stor vekt på nytten av MR med kontrast/*late enhancement* gadolinium (LGE). Den gir oss svært nyttig informasjon om etiologi ved nyoppdaget hjertesvikt. Med høy spesifisitet kan man bl.a. skille f.eks. iskemisk kardiomyopati, myokarditt og avleirings sykdommer. Dette kan ha terapeutiske konsekvenser. For iskemisk hjertesykdom er det klar korrelasjon mellom mengden og transmuralitet av kontrastopptak etter hjerteinfarkt og sannsynlighet for å gjenvinne funksjon. MR kan brukes for viabilitetsvurdering og er derfor viktig i beslutningsprosessen for om revaskularisering skal forsøkes. Prognostisk finnes det mange studier, på både iskemisk og non-iskemisk hjertesykdom, som viser klar sammenheng mellom kontrastopptak ved MR, som tegn på tap av viabilitet, og redusert overlevelse.

LGE er også unik i å påvise tromber i hjertet, og han viste til en studie (Srichai et al Am Heart J 2006) hvor MR sin sensitivitet for venstre ventrikel-trombe-påvisning var 88 % mot 27 % og 44 % for henholdsvis transtorakal og transøsofagal ekkokardiografi.

Et problem ved MR har vært behov for å holde pusten under undersøkelsen, og dette har gitt begrensning for bildekvaliteten for intensivpasienter. Det finnes nå programvare som ved postprosesserings kan eliminere artefakt ved pustebevegelser, integrere ulike snitt og danne bilder av faktisk høyere kvalitet enn de konvensjonelle MR-bilder tatt ved å holde pusten. I dag finnes denne teknikken (*SNR enhanced Cine MRI*) kun for postprosesserings, men i løpet av kort tid vil den være inkludert i kommersielle skannere.

Ved konstriktiv perikarditt ser man kontrastopptak i perikard ved MR. Modaliteten er derfor nyttig når man vil skille konstriktiv perikarditt fra restriktiv kardiomyopati.

**Ekkokardiografi ved LVAD (left ventricular assist device).** Presentert av William Armstrong, Ann Arbor, Michigan, USA.

Presentasjonen omhandlet kun problemstillinger rundt kontinuerlig LVAD-

pumper: HeartMate- II og HeartWare. Før LVAD-implantasjon må naturligvis høyre- og venstre ventrikelfunksjon vurderes ekkokardiografisk. Fiksert lungekarmotstand er den viktigste begrensning for LVAD-effekt og må vurderes før implantasjon. Ved pulmonal hypertensjon vil en LVAD, som korrekt avlaster venstre ventrikel, likevel ikke kunne øke minuttvolum grunnet at *preload* til venstre ventrikel er utilstrekkelig. Venstre ventrikel trombe må utelukkes, eller i alle fall tas hensyn til, før kanylering av apeks. Patent foramen ovale er viktig å påvise, idet en initial venstre-til-høyre-shunt kan reverseres når venstre ventrikel avlastes med en LVAD, og vi får en cyanotisk tilstand.

Det er mange utfordringer ved ekkokardiografi når pasienten har en LVAD implantert. Innsynet apikalt er begrenset, og man får både skyggeartefakter fra metall samt forstyrrelser i dopplersignal fra elektromagnetiske komponenter i pumpen. Å måle blodstrøm i apekskanylen er vanskelig. Man må huske at kanylen kan plasseres i ulike vinkler og heller ikke alltid er plassert akkurat i apeks. Derfor vil ikke apikalt vindu alltid gi parallell doppler med blodstrøm i venstre ventrikel. Et hovedpoeng er at det er en normal variasjon i blodstrøm både i kanylen i venstre ventrikel og *outlet*-kanylen i aorta ascendens. Hastighetene er naturligvis basert på gjenværende venstre ventrikel funksjon og pumpeinnstillingene. Derfor bør man alltid tidlig etablere utgangspunktverdier for senere sammenlikning. Ved høy pumpehastighet vil aortaklaffen være kontinuerlig lukket. Det kan være et skremmende bilde første gang man ser dette. Man ser at mitralklaffen åpnes og lukkes, og venstre ventrikel ser ut til å kontrahere mens aortaklaffen står kontinuerlig lukket. Ved lav pumpehastighet åpnes aortaklaffen intermitterende.

*Hva kan gå galt og hvordan vurdere dette?* Kontinuerlig aortainsuffisiens tilkommer i > 75 % av pasienter med kontinuerlig LVAD. Den er vanligvis mild. Er aortainsuffisiensen stor, kan den bli hemodynamisk signifikant idet LVAD og venstre ventrikel sammen da vil danne et lukket kretsløp som ikke leverer blod perifert i det store kretsløp. Man kan da oversy aorta proksimalt for kanylen og fjerne aortainsuffisiensen.

Trombe i kanylen i venstre ventrikkel er vanskelig å sikkert visualisere ved ekkokardiografi idet man ikke har godt innsyn av lumen i metallkanylen. Trikket er å sammenholde mistanke om trombe i kanylen med pumpe-informasjon. Ved trombe i kanylen vil man se øket strømforbruk sammen med nedsatt perifer perfusjon. Blodstrømhastighet i venstre ventrikkel-kanylen vil oftest avta, men kan også øke grunnet trangere lumen. Uansett vil blodstrøm være mer desorganisert og endret fra utgangspunktet. Man kan også se kliniske tegn til hemolyse. Hos pasienter der aortaklaff er kontinuerlig lukket kan det dannes tromber distalt for den lukkede klaffen. Denne kan stenge koronarostier og stoppe koronarblodstrøm. En eventuelt "bridge to recovery"-indikasjon for LVAD vil mislykkes.

"Suction event" forårsakes av høy pumpehastighet som totalt tømmer venstre ventrikkel slik at venstre ventrikkels vegg kolliderer rundt venstre ventrikkel-kanylen (sug). Dette gir venstreskift av det inter-ventrikulære septum. Høyre ventrikkel svikter og dilaterer med økende trikuspidalinsuffisiens som konsekvens. Dette visualiseres lett ved ekkokardiografi som en dilatert høyre ventrikkel og en kollapset venstre ventrikkel. Det skyldes en patologisk avlastning av venstre ventrikkel, og for å kunne behandle tilstanden er det viktig å forstå denne mekanismen. Selv om perifer perfusjon er lav skal man ikke øke pumpehastigheten på LVAD, men faktisk gjøre motsatt. Løsningen er å skru pumpehastigheten ned. Da kan venstre ventrikkel fylles opp igjen, og det vil tillate høyre ventrikkel å gjenoppta sin normale geometri og øke sin pumpefunksjon.

De fleste komplikasjoner ved LVAD kan oppdages ved ekkokardiografi, men det er helt nødvendig å integrere patologiske funn ved ekkokardiografi med kunnskap om pumpestillinger og betydningen av at disse er endret.

Mål for gjenopptak av venstre ventrikkels funksjon der LVAD har blitt gitt som "bridge to recovery" er lite undersøkt, og det pågår nå en studie på dette (*RECOVER*). Det er mulig *strain*-ekkokardiografi, som påviser subkliniske forandringer i funksjon, vil være nyttig i vurderingen.

**Kardial CT.** Presentert av Daniel Berman, Cedars-Sinai Heart institute, Los Angeles, USA.

Det er enighet om at CT ikke brukes like mye eller er like nyttig som MR og ekkokardiografi ved hjertesvikt. CT har dog noen fordeler ovenfor MR: CT er bedre til å fremstille koronaranatomi, og CT kan trygt brukes hos pasienter med pacemaker eller ICD/CRT samt hos dialysepasienter.

CT er svært effektiv til å skille iskemisk fra ikke-iskemisk kardiomyopati. Man kan utelukke koronarsykdom som årsak til hjertesvikt når man finner helt normale koronarkar ved CT-angiografi. Takotsubo kan også sikkert påvises ved normale koronarkar og typisk kontraksjonsmønster på CT.

CT måler venstre ventrikkel- og høyre ventrikkel-dimensjoner, volum og EF nøyaktig. Ved CT med 3D-teknikk gis gode anatomiske bilder. Koronaranomalier fremstilles flott, og man kan f.eks. skille et apikalt aneurisme fra pseudoaneurisme. Infarktvurdering med kontrastopptak (*delayed contrast enhancement MDCT*) er mulig. Signal-til-støy-ratio er ikke like god som ved MR, men CT med kontrast kan være et nyttig verktøy der MR er kontraindisert.

CT har stor verdi for vurdering av intra- og ekstrakardielle strukturer. Kalsifiseringer ved perikarditt visualiseres nøyaktig og kan ha betydning som en preoperativ vurdering. Kardiale massers lokalisasjon, størrelse, sammensetning, avgrensning og eventuelt innvekst i eller fra nabovev kartlegges utmerket. I tillegg kan koronarveners forløp fremstilles og være av betydning for planlegging av plassering av venstre ventrikkel-ledning ved CRT-implantasjon.

# NYTT INNEN DEVICE-BEHANDLING OG BRADYARYTMIER

Per Torger Skretteberg, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

## Mindre urettmessig terapi for atrieflutter/-flimmer med to-kammer- enn én-kammer-ICD i MADIT-CRT.

Nitesh Sood fra Hartford, USA, presenterte denne post-hoc-studien av 704 ICD-pasienter fra MADIT-CRT-studiepopulasjonen hvor man sammenlignet andelen av pasienter som fikk urettmessig terapi (antitakykardipacing [ATP] og støt) pga. atrial takyarytmi mellom 294 pasienter som fikk én-kammer-ICD og 410 pasienter som fikk to-kammer-ICD. Det var ingen forskjell i preoperativ insidens eller prevalens av atrieflimmer mellom gruppene, men en del andre forskjeller i *baseline*-karakteristika som man ikke gikk nærmere inn på. I gruppen med to-kammer-ICD var det en 3 års hendelsesrate på 3 % urettmessig terapi mot atrieflimmer/-flutter mot 8 % i gruppen med én-kammer-ICD ( $p=0,006$ , justert to/en-kammer hasardratio 0,47,  $p=0,03$ ). Det var ingen forskjell i rettmessige støt eller mortalitet mellom gruppene.

**Kommentar:** Selv om to-kammer-ICD representerer en del teoretiske fordeler når det gjelder evne til å skille mellom supraventrikulær (SVT) og ventrikulær takyarytmi (VT), har man slitt med å vise klare gevinster i praksis. Det er også noe mer komplikasjoner forbundet med å ha en ekstra elektrode, spesielt dersom det tilkommer indikasjon for ekstraksjon av anlegget, f.eks. ved elektrodebrudd eller infeksjon. I likhet med tidligere studier viser man ingen forskjell i mortalitet, men en betydelig reduksjon av urettmessige støt. Det er viktig å unngå urettmessige støt, men det er flere momenter som taler mot at denne studien vil utgjøre noe vesentlig bidrag til å endre praksis i retning av flere to-kammer-ICD-er. For det første hadde alle disse pasientene hjertesvikt (NYHA II) og venstre grenblokk.

Etter nye retningslinjer er det indikasjon for biventrikulær pacing (CRT) hos denne gruppen, og man vil da legge inn to-kammer system hos alle som har sinusrytme når man legger biventrikulær ICD (CRT-D). For det andre kan grenblokk gjøre diskriminering mellom SVT og VT vanskeligere, spesielt ved én-kammer ICD, slik at resultatene ikke nødvendigvis er generaliserbare til pasienter uten grenblokk. Sist, men ikke minst må man også studere forskjeller i pasientkarakteristika og programmering i begge grupper i detalj for å se om resultatet i realiteten kan tilskrives at to-kammer-ICD-er virkelig gir bedre diskriminering mellom SVT og VT hos denne pasientgruppen.

## Kjønnsforskjeller i urettmessig ICD-terapi i MADIT

Christine Tompkins fra Rochester, USA, presenterte denne post hoc-studien av kjønnsforskjeller i urettmessig ICD-terapi hos 1776 menn og 503 kvinner i MADIT II og MADIT-CRT. Man hadde også sett på hvorvidt urettmessig ICD-terapi var assosiert med økt mortalitet. ICD-terapi (ATP og støt) ble klassifisert som urettmessig hvis den ble gitt mot andre rytmer enn VT/ventrikkelflimmer. Man fant at risiko for urettmessig ICD-terapi var lavere hos kvinner enn hos menn (HR 0,68 [95% KI 0,49-0,93];  $p=0,018$ ) i multivariatanalyse. Det var lik risiko for urettmessig terapi ved supraventrikulære arytmier hos begge kjønn, og man fant at kjønnsforskjellen i urettmessig terapi kunne tilskrives at kvinner hadde lavere forekomst av atrieflimmer enn menn. Videre fant man at urettmessig terapi ikke var assosiert med økt mortalitetsrisiko. Dette gjaldt begge kjønn. Rettmessig terapi mot VT/ventrikkelflimmer var derimot sterkt assosiert med økt dødsrisiko i oppfølgings-

tiden etter slik terapi hos begge kjønn, med den sterkeste assosiasjonen hos kvinner.

**Kommentar:** Jeg synes studien var interessant fordi jeg ikke har sett andre studier som sammenligner forekomsten av urettmessig terapi fra ICD mellom kjønn. Selv om man har gjort fremskritt både i teknologi og programmering de siste årene som har redusert urettmessig terapi, utgjør det fortsatt et betydelig klinisk problem. Her viser man at urettmessig terapi sannsynligvis først og fremst har sammenheng med arytmisituasjon, og da særlig byrden av supraventrikulære arytmier, ikke kjønnsforskjeller *per se*. At rettmessige sjokk er assosiert med økt mortalitet er naturlig fordi det har sammenheng med byrden av alvorlige arytmier. Hvorvidt støt fra ICD i seg selv påvirker hjertet slik at det fører til økt dødelighet, er imidlertid omdiskutert, og denne studien tyder altså ikke på at de gjør det.

## St. Jude Medicals Riata ICD-elektroder:

To studier av elektrodeproblemer med SJM Riata ICD-elektroder ble presentert på ACC.

Det ble utstedt klasse I "recall" på Riata og Riata ST-elektroder i desember 2011 pga. "eksternalisering". Elektrodene ble brukt fra 2001 til desember 2010, og det er trolig fortsatt 80- 100 000 av disse elektrodene i bruk i USA. "Eksternalisering" skjer ved at en eller flere kabler i elektrodene kommer ut gjennom silikonbelegget pga. slitasje, som trolig kommer av bevegelse mellom de ulike lagene av kabler og isolasjon. Det ytre silikonbelegget ryker da uten at elektroden har vært utsatt for skade av silikonbelegget utenfra. Fenomenet sees ved gjennomlysning eller røntgen ved at kabler ligger utenfor konturen av elektroden. Man har ikke sett det samme problemet med de nyere Riata "Optim", som har isolasjon av silikon-polyuretan utenpå silikonet. Man vet ikke eksakt hvor hyppig problemet med "eksternalisering" oppstår, konsekvensene av det eller hvordan man på best mulig måte skal følge opp pasienter som har Riata eller Riata ST.

Robert G. Hauser fra Minneapolis, USA, presenterte en studie fra FDA MAUDE-registeret i USA hvor man hadde sett på forekomst og karakteristika ved Riata-

elektroder med defekt isolasjon. MAUDE-registeret inneholder rapporter om hendelser som har med medisinsk utstyr/devicer å gjøre, styres av FDA og oppdateres hver 2. måned. Forfatterne søkte i registeret etter "inside-out abrasion" og "Riata lead-failure". De identifiserte 105 returnerte Riata-elektroder som produsenten hadde funnet "eksternalisering" på. Dette utgjorde ca. 15 % (105/721) av det totale antall registrerte tilfeller av Riata-elektrodesvikt. Det ble funnet litt over 2 isolasjonsdefekter i gjennomsnitt per elektrode (222/105) hvorav 143 totalt var "eksternalisering". Det innerste isolasjonslaget rundt kablene er et etylen-tetrafluoroetylen (ETFE)-belegg. Man fant at ETFE-belegget var skadet på sjokk-kablen i 22 av 43 tilfeller (51,2 %) der dette var undersøkt. Kliniske tegn til elektrodesvikt var støy/oversensning (45/105; 42,8 %), endring i impedans (23/105; 21,9 %), høy terskel eller "loss of capture" (11/105; 10,4 %) og diverse (26/105; 24,7 %). Urettmessige støt oppstod hos 29 pasienter (27,6 %), og ett dødsfall var assosiert med avkortet, rettmessig sjokk. Hauser et al. konkluderte med at ekstraherte Riata og Riata ST-elektroder hadde multiple "eksternaliseringer" som affiserte både lav- og høy-volt-kablene og at støy og urettmessige støt var vanlige. Det er sannsynlig at Riata ICD-elektroder har mer utbredte skader enn man kan se ved gjennomlysning, og Hauser presiserte at man inntil videre bør benytte seg av all tilgjengelig elektrisk informasjon ved kontroll av disse pasientene. Ingen vet ennå helt hvordan man skal standardisere oppfølgingen.

Emily Hodkinson fra Belfast, Nord-Irland, presenterte en studie fra Riata-screeningprogrammet i Nord-Irland. Alle pasienter som hadde fått implantert Riata ved Royal Victoria Hospital i Belfast ble i desember 2010 invitert til å undersøkes med gjennomlysning. Det første året ble 165 elektroder screenet, og man fant 25 (15 %) med defekt i det ytre lag av isolasjonen ved gjennomlysning. Gjennomlysning ble repetert hos 139 av de 165 det andre året (239 dager senere i gjennomsnitt), og man fant defekt på isolasjonen 5 nye elektroder. Totalt ble det funnet en insidens på 2,6 % per år og en prevalens på 19 % defekt på ytter-isolasjonen. Dette var mye høyere enn



de 0,47 % som produsenten først oppgav. Forfatterne konkluderte også med at defekter i isolasjonen på Riata-ICD-elektroder er progressive over tid, og at pasientene bør screenes med gjentatt gjennomlysning og kontroll av elektrode-parametra.

**Kommentar:** Begge disse studiene er verdifulle bidrag til å kartlegge omfanget og alvorlighetsgraden av problemer med Riata-ICD-elektroder. Funn av "eksternalisering" er ikke ensbetydende med elektriske problemer fordi det innerste ETFE-laget i de fleste tilfeller utgjør tilstrekkelig elektrisk isolasjon, i hvert fall en stund. Det er ikke kommet til enighet om hva man skal gjøre med eksternaliserte elektroder, og om oppfølging. Elektrodene har imidlertid, etter dataene over, en skaderisiko på linje med Sprint Fidelis. SJM har laget et sikkerhetsprogram for ICD-ene, men det vil bare (etter foreløpige meldinger) bli tilgjengelig i nye generatorer. Et tilleggsproblem i tillegg til brudd og urettferdige støt er eksternaliseringen i seg selv, idet det dannes ledningsløkker utenfor elektrodens "body", noe som disponerer for innvekst og vil kunne komplisere en ekstraksjonsprosedyre. Ved Pacemaker- og ICD-senteret, OUS, Ullevål, anbefaler vi at man snarest får gjennomlyst/tatt dedikert rtg. thorax og gjentar dette med for eksempel med 2 års mellomrom, for å fange opp disse pasientene tidlig. Ved verifisert eksternalisering bør man ha tett oppfølging med lav terskel for elektrodebytte.

## Mobits type 1, 2. grads AV-blokk (Wenckebach) er ikke godartet hos eldre pasienter

Niyada Naksuk fra Minnesota, USA, presenterte en poster på denne studien som var utført på pasienter som hadde vært i kontakt med Veterans Administration Medical Center i Minneapolis i perioden 1993-2010. Hovedformålet var å studere langtidsutkomme til denne pasientgruppen. Man inkluderte 260 pasienter med Wenckebach-blokk på EKG og sammenlignet dem med alders- og kjønns-matchede kontroller med normalt EKG med henblikk på hjertesykdom ved inklusjon og prognose over en median oppfølgingsstid på fire år. Gjennomsnittsal-

der ved inklusjon var  $75 \pm 9$  år og 98 % var menn. Pasienter med Wenckebach-blokk hadde mer hjertesykdom inkludert tidligere hjerteinfarkt (18 % vs. 0 %), koronarsykdom (59 % vs. 39 %), hjertesvikt (42 % vs. 15 %) og lavere venstre ventrikel ejsjonsfraksjon ( $0,49 \pm 0,14$  vs.  $0,60 \pm 0,10$ ) enn kontrollgruppen ved inklusjon ( $p < 0,0001$  for alle sykdommene). Wenckebach-blokk var i oppfølgingsstiden assosiert med en statistisk signifikant ( $p < 0,001$  for alle) høyere forekomst av pacemaker-/ICD-implantasjon (47 % vs. 5 %), atrieflimmer (36 % vs. 22 %) og død (62 % vs. 46 %) enn kontrollgruppen. Etter justering for forskjeller i baseline karakteristika var Wenckebach-blokk assosiert med en hasardratio på 2,8 (95 % KI 1,8-4,6,  $p < 0,0001$ ) for mortalitet. Forfatterne konkluderte med at Wenckebach-blokk er assosiert med økt risiko for atrieflimmer, *device*-implantasjon og mortalitet hos eldre pasienter.

**Kommentar:** Funnene er interessante, og taler for at man ikke uten videre kan betrakte Wenckebach-blokk som et godartet funn hos eldre pasienter. Det er sannsynlig at Wenckebach-blokk hos eldre kan representere sykdom i hjertets ledningssystem til forskjell fra hos yngre og friskere individer hvor det i hovedsak tilskrives økt vagusaktivitet. Jeg tolker funnene dithen at Wenckebach-blokk hos eldre i mange tilfeller er en markør for underliggende hjertesykdom. Jeg er imidlertid mer usikker på hvorvidt Wenckebach-blokk er en markør for fremtidig risiko i seg selv fordi statistisk justering ikke gir noen garanti for at man eliminerer effektene av forskjeller i pasientkarakteristika ved inklusjon. Kvinneandelen i denne studien var dessuten så liten at man må si at funnene kun gjelder menn. Det ville vært interessant å se en lignende studie hos hjertefriske eldre med en høyere kvinneandel. Uansett svakheter må jeg si at denne studien trolig får meg til å se på eldre pasienter med Wenckebach-blokk med et nytt blikk.

## Repetert MR hos pasienter med pacemaker/ICD øker ikke risiko for kliniske hendelser eller parameterendringer: Preliminære resultater fra Magnasafe-registeret.

Robert J. Russo fra La Jolla, USA, presenterte en poster på denne studien av 367 pasienter som hadde fått utført tilsammen 431 MR-undersøkelser (ikke-torakale). *Magnasafe*-registeret er en prospektive multisenter-studie designet for å kartlegge forekomsten av betydningsfulle kliniske hendelser og endringer i *device*-parametre etter klinisk indiserte, ikke-torakale, 1,5 Tesla-MR-undersøkelser hos 1500 pasienter med standard (ikke MR-kompatible) pacemakere/ICD-er. I denne studien ble MR utført én gang hos 324 (88 %), to eller

flere ganger hos 43 pasienter (12 %), og én pasient hadde syv MR-undersøkelser. Hos pace-avhengige pasienter ble pacemakeren programmert i asynkront modus, mens man skrudde av pacing hos dem som ikke var pace-avhengige før MR ble utført. Paceavhengige ICD-pasienter ble ekskludert fra studien, mens inkluderte ICD-pasienter fikk programmert all terapi av før MR. Ingen dødsfall, ventrikulære arytmier, svikt i *device*-funksjoner eller elektroder ble registrert ved første- eller ved repetert MR. Det var en nedgang i batterispennning på  $\geq 0,04V$  hos 4 % av pasientene som fikk utført kun én MR-undersøkelse, men ikke hos noen av de som fikk utført flere. En økning i ledningsimpedans på  $\geq 50 \Omega$  ble registrert hos 7 % hos dem med første gangs MR, og 2 % av dem som fikk utført repetert MR. En reduksjon på mer enn 50 % i amplitude på R- eller P-bølge ble ikke registrert hos noen av gruppene, mens man så en økning av paceterskel på  $\geq 0,5V/0,4$  ms hos 2 % i begge grupper. Forfatterne konkluderte med at preliminære resultater fra denne studien ikke viser noen sammenheng mellom antall MR-scanninger og kliniske hendelser eller endring i *device*-parametra.

**Kommentar:** Forfatterne understreker at dette er preliminære data, og det var dessuten en liten gruppe pasienter som fikk utført MR mer enn én gang. Det skal bli spennende å se flere resultater fra *Magnasafe* fordi man relativt ofte står ovenfor kliniske problemer hos pasienter med pacemakere eller ICD-er hvor annen bildediagnostikk ikke fullt ut kan erstatte MR. Så langt meg bekjent utfører man MR hos pasienter med standard pacemaker/ICD i Norge kun i helt sjeldne tilfeller. Det er for tidlig å innføre en mer liberal praksis. Dersom det foreligger en svært sterk indikasjon for MR, må pasienten vurderes av lege med bred erfaring i pacemaker/ICD-behandling før man evt. utfører undersøkelsen. Man må også huske omprogrammering før MR og reprogrammering etter MR. Det siste gjelder også de nyere, såkalt MR-kompatible systemene.

