

20th Session of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Washington, 12.-17. oktober 2008 & Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association (AHA) New Orleans, 8.-12. november 2008

Av praktiske grunner har vi de siste årene valgt å samle referatene fra TCT og AHA. De to møtene kjøres med noen få ukers mellomrom og er de to største amerikanske kongressene innenfor henholdsvis invasiv og generell kardiologi - sistnevnte dekker dessuten basal kardiologi og kardiovaskulær epidemiologi. TCT har de siste 20 årene funnet sted i Washington og flyttes til San Francisco neste år. AHAs årlige kongress flytter hvert år og ble i 2008 holdt i New Orleães som også kalles "Crescent City", anlagt ved et buet løp av Mississippi. New Orleães er fortsatt preget av Katrina-orkanens herjinger 29. august 2005. Åtti prosent av byen ble oversvømmet og 90 % av befolkningen ble evakuert. De mest sentrale deler av byen, inkludert det franske kvarteret, er på fote igjen, og populasjonen er nådd opp i halvparten av det den en gang var.

Ved TCT var det 1 års data i HORIZONS som ble ansett som de største nyhetene. I denne studien sammenlignes bivalirudin med en kombinasjon av heparin og en GP-2b/3a-reseptor-antagonist og medikamentavgivende stent (DES) med vanlig stålstent (BMS). Studien er omtalt i denne seksjonen av Hjerterforum og konkluderer med signifikante gevinster av både bivalirudin og DES. Andre studier er også godt dekket i referatene og viktig blant disse er FAME som viser at MACE kan reduseres signifikant etter PCI ved måling av "fractional flow reserve" (FFR). Flere sentrale tema ble diskutert, f.eks. nytten av aspirasjonskatetre ved STEMI (jfr. 1 års oppfølgingsdata i TAPAS) og mer begrenset bruk av GP-2b/3a-reseptor-

antagonister, primært anvendt på høyrisikopasienter. Anvendelse og resultater av perkutane aortaventilimplantater ble også grundig gjennomgått ved denne kongressen, og denne teknikken regnes ikke lenger som eksperimentell medisin. Perkutan implantasjon av aortaventiler er blitt et tilbud til inoperable pasienter og til pasienter med høy komorbiditet. Behandling av hovedstammestenosar med DES vs. BMS (jfr. SYNTAX-studien) ble også grundig diskutert. Prehospital- og hospital logistikk ved STEMI var et annet viktig tema, spesielt i forhold til USA som overveiende har en relativt lang "door-to-balloon"-tid. "Stenting Of Saphenous vein grafts" (SOS)-studien viste at man med fordel kan benytte DES fremfor BMS til behandling av venegraftstenoser.

Ved AHA ble det presentert nærmere 4000 abstrakter og en rekke studier av stor klinisk og akademisk betydning. Det var knyttet stor oppmerksomhet til JUPITER-studien som omtales som en "milepæl-studie" innenfor preventiv kardiologi. Pasienter med lavt kolesterol og forhøyet CRP ble randomisert til rosuvastatin versus placebo. Det primære sammensatte endepunktet ble redusert med 44 % etter 1,9 år på rosuvastatin. Homocysteinhypotesen ble endelig avkreftet i SEARCH-studien og Physicians Health Study II viste ingen effekt på hjertekarsykdom av vitamin C og vitamin E. Rivaroxaban, en oral faktor Xa-hemmer, ved akutt koronarsyndrom (STEMI eller NSTEMI/UAP) ble testet ut i ATLAS ACS-TIMI 46. "Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome" (TIMACS)-studien viser helt klart

at NSTEMI-pasienter er mest tjent med tidlig invasiv behandling < 24 timer sammenlignet med forsinket invasiv behandling > 36 timer. Innenfor hjertesvikt med EF < 35 % var det også en randomisert, kontrollert studie (HF-AC-TION) som viste en gunstig effekt av trening på død og hospitaliseringer, og trening gav dessuten en klar bedring av livskvalitet. I I-PRESERVE-studien kunne det ved diastolisk hjertesvikt med preservert EF \geq 45 % ikke påvises noen effekt av irbesartan versus placebo. Betydningen av resynkroniseringsterapi og korreksjon av klaffelidelser for å forebygge kontraktilitets-

forstyrrelser i venstre ventrikel fikk nokså god dekning. Det var mange presentasjoner innenfor billeddiagnostikk og International Congress on Cardiovascular Imaging ble kjørt parallelt med AHA-møtet. I MASS-DAC-registeret ble det påvist signifikant mindre mortalitet, færre nye infarkter og færre TVR ("target vessel revascularizations") i DES- sammenliknet med BMS-gruppen.

Vi takker for alle referatene og den gode oppslutningen om Hjerterforum.

Dennis W.T. Nilsen

20th Session of Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT)

Medikamentavgivende stenter

Rasmus Moer, Feiringklinikken

Torsdag var det en egen sesjon om medikamentavgivende stenter (drug eluting stent, DES). S. Windecker gjennomgikk sikkerheten ved bruk av DES. Rapporter om økt forekomst av sene stenttromboser sendte sjokkbølger gjennom intervensjonsmiljøet på European Heart Congress 2006. I USA førte dette til at DES-penetrasjonen falt fra ca. 90 % til 60 % i 2007. Det siste året er imidlertid den fallende trenden brutt.

Windecker viste metaanalyser av randomiserte studier og større registre. Hans konklusjon er at det etter en observasjonstid på 5 år ikke foreligger forskjeller mht. forekomst av død, kardial død eller hjerteinfarkt ved bruk av DES sammenlignet med konvensjonelle stenter (ren/bare metall-stent, BMS). Dette forholdet gjelder også for diabetikere.

A. Abizaid presenterte deretter nyheter innen DES-teknologi. Videreutviklingen kan prinsipielt skje på tre områder: selve stentkonstruksjonen, polymeren som binder medikamentet eller selve medikamentet. Tre nye medikamenter er under utprøving: biolimus, novolimus og myolimus. Biolimus er testet ut i Stealt-studien ("first in man") mot BMS: 120 pasienter ble randomisert. Late loss (tap av lu-

mendiameter) etter 6 mnd. var signifikant bedre for biolimus: 0,26 mm vs 0,74 mm.

I *LEADERS-studien* ble biolimus testet mot sirolimus (Cypher-stent), n = 1700. Man inkluderte både stabile og ustabile pasienter. Hos en tredjedel ble det gjort kontrollangiografi, mens resten ble fulgt klinisk. Primært endepunkt var kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og klinisk drevet gjentatt revaskularisering. Etter 9 mnd. var det 9,2 % hendelser i biolimus gruppen, mot 10,5 % i sirolimus gruppen (ikke signifikant).

DIVERGE-studien er en registerstudie på bifurkasjonslesjoner. Stenten heter Axxess, er selvekspanderende, laget av nikkeltitan og er dekket med biolimus på en absorberbar polymer. Stenten har tre markører og er konstruert for å åpne i en slags trompetform mot de to løpene i bifurkasjonen for på den måten å dekke ostiet i sidegrenen. Etter behov kan man deretter stente de to distale løpene hver for seg (i denne studien med Cypher). Man inkluderte 302 pasienter. Sidegrenen måtte ha et lumen større enn 2,25 mm. Primært endepunkt ble evaluert etter 9 mnd, der halvparten gjennomgikk kontrollangiografi. Populasjonen skal følges i 5 år. Resultater: 77,4 % var "sanne" bifurkasjoner med

affeksjon av både proksimal og distal hovedgren samt sidegren. Angiografisk suksess ble oppnådd i 99,3 %. Død etter 9 mnd. var 0,7 %. Klinisk drevet fornyet revaskularisering av indoklesjonen (target lesion revascularization, TLR) var 4,3 %. En pasient hadde sikker stenttrombose etter 30 dager. MACE-insidens var 7,7 %. Angiografiske parametre ved oppfølging var også imponerende: Late loss (lumentap) for Axxess-stenten var 0,18 mm, late loss for alle lesjonene samlet var 0,29 mm. Restenoseratene var tilsvarende lave: 0,7 % for Axxess-stenten, mens den var 6,4 % for hele bifurkasjonen inkludert stentkanter.

Eliksir-stenten er dekket med novolimus, og angiografiske data fra 15 pasienter ble presentert. Late loss etter 8 mnd var 0,31 mm. Det videre forskningsprogrammet tester også ut en bioabsorberbar polymer før man går vider med større kliniske studier mht. CE-merking.

I USA har man inntil i år kun hatt to DES-plattformer å velge blant, nemlig sirolimus (Cypher-stenten) og paclitaxel (Taxus). I år har FDA også godkjent zotarolimus (Endeavor) og everolimus (X-Science og Promus), stenter som har vært på markedet en stund i Europa. Man vet at Endeavor ikke er like effektiv som Cypher eller Taxus mht. til å hindre neointimavekst (gir altså økt late loss), men man har spekulert i om dette oppveies av en mer vevsvennlig polymer og derav færre stenttromboser. Nedenfor følger noe av det som ble presentert:

Endeavor IV, 2 års resultater (M. Leon): Denne studien er randomisert og sammenligner Endeavor- og Taxus-stenter. Man inkluderte 1548 pasienter med de novo enkarsykdom ved 80 sentra i USA, lumendiameter var 2,5-3,5 mm og lesjonslengde < 27 mm. Etter 2 år var det ingen forskjeller mht. død, hjertedød, stenttrombose, target vessel revascularization (TVR), TLR eller MACE (9,8 % vs 10 %). Det var lavere forekomst av hjerteinfarkt i Endeavor-gruppen (2,0 % vs. 4,1 %, $p=0,023$). I tillegg så man et lavere antall sene stenttromboser (etter 365 dager) 1 vs 6 (ns). Man konkluderte i denne studien at stentene er like mht. effekt, men at Endeavor har bedre sikkerhetsprofil.

Sort-Out III (J. Lassen) er en dansk randomisert multisenter-studie som evaluerer Endeavor, i denne studien mot Cypher. Det er en "all-comers"-populasjon, uten planlagt kontrollangiografi. Hendelsene ble registrert

via folkeregisteret og det danske hjerteregistret. Endepunktene var derfor kliniske: sikkerhet (død, hjertedød, hjerteinfarkt, og stent-trombose) og effekt (klinisk drevet TLR samt in-stent-restenose). Observasjonstiden var 9 måneder. 2333 pasienter ble inkludert, ca. 50 % var stabile. Gjennomsnittskarstørrelse var 3,3 mm, stentlengde ca. 20 mm. Antall lesjoner var (Cypher vs Endeavor) 1,5 vs. 1,6 og antall stenter 1,7 vs. 1,8. Resultater: Det var ingen signifikant forskjell mht. død. Det var signifikant økt forekomst av hjerteinfarkt i Endeavor-gruppen (odds ratio 3,47, $p=0,03$) og av sikker stenttrombose (OR 4,62, $p=0,02$). Det samme fant man for TLR (OR 4,19, $p<0,0001$), og restenose (OR 6,59, $p<0,0001$). I denne studien kom altså Endeavor dårligere ut både mht. effekt og sikkerhet.

Endeavor ble også vurdert i den såkalte *Western Denmark Heart Registry* (L. Thuesen). Materialet består av 6122 pasienter der Sort Out III-populasjonen inngår og utgjør 30,5 %. Oppfølgingstiden var 40-823 dager. Det ble igjen sammenlignet med Cypher. Endeavor-pasientene var noe eldre, og flere hadde hypertensjon. Man så en trend mot økt kardial død i Endeavor-gruppen (OR 1,83, $p=0,06$), samt flere stenttromboser (på lesjonsnivå, men ikke på pasientnivå) (OR 1,78 $p<0,05$). Det var høysignifikante forskjeller i favør av Cypher mht. TLR og restenose. Dataene i registeret trekker altså i samme retning som den randomiserte Sort Out III mht. effektparametrene, men så inngår da også 30 % av pasientene i begge studiene.

ISAR-TEST 2 (R. Byrne) er nok en studie der Endeavor evalueres. Studien har som hypotese at polymeren kan ha betydning for kliniske hendelser. I en randomisert studie har man sammenlignet Cypher, Endeavor og polymerfri stent med dobbel DES (rapamycin+ probucol). Probucolet er en antioksidant. Medikamentene på den polymerfrie stenten ble festet ved hjelp av en mikroporøs overflate på stenten. Man undersøkte de novo-lesjoner. Restenose var primært endepunkt. Late loss, TLR, stent-trombose samt insidens av død og hjerteinfarkt var sekundære endepunkter. Man inkluderte 1007 pasienter. 82 % av populasjon ble kontrollert angiografisk. Gjennomsnittlig karstørrelse var 2,69-2,75 mm med lesjonslengde 14-14,8 mm. Følgende ble funnet (Cypher vs. "polymerfri dobbel DES" vs. Endeavor): restenose 12 % vs. 11 % og 19,3 %,

late lumen loss 0,24 mm vs. 0,23 mm og 0,58 mm. Det var signifikante forskjeller i disfavor av Endeavor for begge disse parametrene. Det gjaldt også for klinisk drevet reintervensjon (TLR). Det var ingen forskjell mht. harde endepunkter etter 1 år. Man konkluderer med at en polymerfri stent virker lovende men at observasjonstiden er kort.

Avslutningsvis blir den spanske *Estrofa-2* omtalt (T. Hernandez). Dette er en registerstudie som fokuserte på sikkerhetsparametre ved bruk av DES, dvs. insidens av stent-trombose. Man har samlet data fra 34 spanske sentra mht. bruk av everolimus- (som i X-Science og Promus) (42 %) og zotarolimus- (som i Endeavour) (58 %) stenter per mai 2008. 3680 pasienter ble evaluert med oppfølgingstid 171-470 dager. Det var signifikant flere diabetikere og pasienter med hyperkolesterolemi i everolimus-gruppen. Signifikant flere var også tidligere behandlet med PCI eller bypass i denne gruppen. Forskjeller i utgangskarakteristika fant man også mht. klinisk presentasjon (ACS, STEMI, N-STEMI) der det var signifikant flere av disse i zotarolimusgruppen. Når det dertil var forskjeller mht. antall lesjoner, kargebet, restenoselesjoner og bifurkasjoner, må det sies at man har samlet data fra to relativt inhomogene popula-

sjoner. *Resultater*: Etter 12 mnd. var det ikke signifikante forskjeller mht. insidens av sikker/sannsynlig stent-trombose, (everolimus vs. zotarolimus) 1,4 % vs. 1,5 %. I gruppen som ved indeks-prosedyren hadde STEMI, var insidensen av sikker/sannsynlig stenttrombose 0,7 % vs. 1,3 % ($p = 0,5$). Stent-type var ingen prediktor for stent-trombose i denne sammenligningen.

Det man stusset ved, er de motstridende resultatene for Endeavor når man ser på den USA-baserte Endeavor IV sett opp mot de europeiske studiene. Man fant naturlig nok ingen plausibel forklaring og vil avvente større studier. Produsenten av Endeavor-stenten ser antakelig med spenning frem til resultatene av sin endrede zotarolimus-plattform, nemlig Endeavor Resolute. Stenten er den samme, men polymeren er endret (BioLinx), og vevseksponeringen for medikamentet er økt. Det ble lagt frem data på de første 130 pasientene som viser late loss på 0,22 mm etter 9 måneder. 2 års klinisk oppfølging viser ingen stent-tromboser, TLR 1,5 %, og MACE-forekomst på 10 %. Man har startet store kliniske studier: Resolute AC ("all comers")- studien er kommet halvveis mht. inklusjon (2300 pas., Endeavor Resolute mot Xience).

Behandling av ST-elevasjonsinfarkt

Alf Inge Larsen, Stavanger universitetssykehus

Interventional strategies and adjunct pharmacology in ACS and AMI part II: acute myocardial infarction

Sesjon 2

Som vanlig var der et stort symposium der man gikk gjennom aspekter ved behandling av ST-elevasjonsinfarkt (STEMI). De nyeste studiene ble referert med påfølgende justeringer av de amerikanske retningslinjene.

Viktigheten av *tidsfaktoren* ble igjen understreket med slagordet; "PCI as soon as possible" og med 1A-indikasjon. Dør-til-ballong-tid (D2B) skal da være under 2 timer. Ved større infarkter gjelder fremdeles D2B < 1,5 time (1B-

indikasjon). Ved kardiogent sjokk har man 1B-indikasjon dersom det er under 12 timer D2B.

Alle med *trombolys-behandlet STEMI* bør få tilbud om koronar angiografi innen 24 timer. Dette bygger delvis på OAT-studien¹ som antydte at PCI mot total okkludert infarktrelatert arterie (IRA) ikke var riktig etter 72 timer. Grad av kollateralforsyning postinfarkt vil også kunne være en prognostisk indikator for sen åpning av IRA². Det synes som om OAT-resultatene gjelder helt ned til 12-24 timer³, men det gjelder den spesielle OAT-populasjonen. Imidlertid er det fremdeles mye uenighet om dette. Ved marginal myokardial restfunksjon, kardiogent sjokk eller påvist iskemi etter infarkt vil nok mange finne gevinsten større enn ulempen ved sen PCI⁴.

Bivaluridin hadde tidligere IIIC-indikasjon, men dette er endret etter at HORIZONS-AMI-studien viste bedre resultater etter primær PCI med bruk av bivaluridin sammenlignet med bruk av heparin og GP-IIb/IIIa-antagonist. Gevinsten var langt på vei relatert til reduksjon i intrahospitale blødninger⁵

Alice Jacobs skisserte **endringer i indikasjon** idet primær PCI under 90 minutter var gått fra en 1B-indikasjon i 2004 til en 1A-indikasjon i 2007, mens trombolyse var gått motsatt vei fra 1A til 1B. På bakgrunn av begrepet total iskemitid ble ”**medical system goals**” lansert av Chacrabarti⁶. Det er selvsagt tid fra symptomdebut til behandling som betyr noe; D2B blir da sekundært, men enklere å forholde seg til.

Sesjon 3

Julinda Mehilli gikk gjennom litteraturen når det gjelder bruk av GP-IIb/IIIa ved primær PCI (PPCI). Abciximab er vist ikke bare å bidra til å holde den infarktrelaterte arterien åpen etter PPCI, men også bedre mikrosirkulasjonen med forbedret gjenvinning av kontraktil funksjon i det truede området⁷. Men verken fasilitering av PCI med reteplase + abciximab eller abciximab alene ga bedret klinisk utkomme (**FINESSE** studien)⁸.

Nytten av øket klopidogrel-dose er vist i **ALBION**-studien⁹. Man fant der både øket platehemmende effekt og tendens til bedret utkomme ved 600 og 900 mg laddingsdoser sammenlignet med standard 300 mg dose. I Brave-studien fant man imidlertid ingen tilleggseffekt av abciximab når det var gitt en metningsdose med 600 mg klopidogrel etter at det hadde gått en hvis tid mellom klopidogrel var gitt og PPCI ble utført¹⁰. I **HORIZONS**-studien var MACCE likt i de to behandlingsgruppene (heparin/GP-IIb/IIIa vs. bivaluridin), men der var som anført mer blødning i førstnevnte gruppe⁵. Dette ble diskutert videre i lys av risiko. Dersom pasienten har en lav risiko er ulempen ved GP-IIb/IIIa større enn gevinsten¹¹. Hvilke GP-IIb/IIIa-medikamenter man så kan bruke er nå evaluert i en rekke nye studier.

Hand og Zeymert for ”the **EVA-AMI** investigators” demonstrerte i en studie på 400 pasienter at dobbeldose eptifibatid etterfulgt av 24 timers infusjon ikke var underlegent 12 timers abciximab infusjon med hensyn til kliniske endepunkter. I en stor retrospektiv analyse av

pasienter behandlet med PPCI forutgått av eptifibatid eller abciximab fant man ingen forskjell med hensyn til intra-hospital-død (4,1% abciximab vs. 3,5% eptifibatid, $p = 0,39$), reinfarkt (0,8% vs 1,2%, $p = 0,42$) eller slag/TIA (0,7% vs. 0,6%, $p = 0,80$). Men der var større insidens av gastrointestinal blødning med abciximab (4,8 % vs. 2,8 %, $p = 0,01$). Der var ingen forskjell i endepunkter ved 6 mnd.¹² Man konkluderte med at eptifibatid i dobbel dose var et alternativ til abciximab.

I en studie presentert av Marco Vagimigli på 745 pasienter med STEMI som ble randomisert til tirofiban eller abciximab, fant man ingen signifikant forskjell i ST-segment-resolusjon, 83 % vs 85 % (tirofiban). Frekvensen av blødninger var lik, men der var en mer uttalt trombocytopeni ved abciximab. Ved 12 mnd. var MACCE 9,8 % vs. 12,4 % ($p=ns$). Det var heller ingen signifikant forskjell i mortalitet. Farmakøkonomisk analyse viste at tirofiban-behandling kostet 348 euro vs 877 ved abciximab. Dette ga en forskjell på 100 000 euro per 188 pasienter behandlet. Tirofiban var altså ikke dårligere, men tryggere og billigere ifølge foreleseren. Mange mener nok likevel at abciximab er mer potent og bør brukes på store infarkter med stor trombe-byrde. Effekten av dette medikamentet er tidligere godt dokumentert ved STEMI.

Gregg Stone ga deretter en demonstrasjon av viktigheten av blødning ved primær PCI og innførte ”attributable deaths”. Stent-trombose i **HORIZONS AMI**-studien gav 10,6 % øket risiko for død, men bare 4,5 % ”attributable deaths” fordi så få pasienter ble rammet av denne komplikasjonen. Ved blødning var der 6,2 % øket risiko for død, men der var 15,1 % ”attributable deaths”. Med andre ord; selv om stent-trombose gir betydelig forhøyet risiko, er det sjeldent. Blødning derimot er mye vanligere og slår dermed kraftigere ut med hensyn til total mortalitet i populasjonen.

I en studie på intrakoronar abciximab-administrasjon viste Gerhard Schuler at man på denne måten fikk bedre effekt på mikrosirkulasjon bestemt med MRI og ST-segment-resolusjon sammenliknet med intravenøs abciximab. Der var også en forskjell med hensyn til CK AUC (area under the curve) som et tall for myokardnekrose.

I **TRITON TIMI 38**-studien der effekten av **prasugrel** ble målt mot vanlig klopidogrelbe-

handling, fant man at prasugrelgruppen hadde færre kombinerte endepunkt ved 450 dager; 12,1 % vs. 9,9 %¹³. Studien inkluderte 13608 pasienter med akutt koronarsyndrom. Av disse ble 2438 behandlet med primær PCI. Man fant i denne kohorten en 51 % relative risiko-reduksjon med hensyn til stent-trombose ved 30 dager. Ved 450 dager var den relative risiko-reduksjonen fremdeles høysignifikant (42 %, $p=0,02$).

Jussurum presenterte så **TAPAS**-studien som er den første som har vist mortalitetseffekt av proksimale proteksjons-”devices” (egentlig aspirasjons-”device”). Dette var en singelsenterstudie på 1071 pasienter randomisert 1:1 til aspirasjon eller bare blokkering/stenting. I aspirasjons-delen ble det gjort bare aspirasjon i 295 pasienter, mens resten også ble stentet. I blokkearmen var der 8 overkryssninger til aspirasjon. Aspirasjon ble gjort før angiografi^{14,15}. Man sammenlignet så TAPAS med **EMERALD**-studien. I begge studier var det fangst av trombemateriale i 73 % og der var 83-92 % bruk av abciximab. Man antok at mye av gevinsten i TAPAS-studien skyldtes muligheten for direkte stenting etter aspirasjon. Imidlertid fikk hele 60 % av populasjonen ingen stent etter aspirasjon. I et senere foredrag mente Pedro L Silva-Orrego at STEMI-populasjonen måtte defineres ut i fra hvor høy tromboembolisk risiko den enkelte pasient har¹⁶. Det ble i et annet innlegg under denne sesjonen referert til at når man brukte medikament-frigjørende stent ved STEMI, var stor trombemengde klar prediktor for stent-trombose¹⁷.

Til slutt i denne sesjonen presenterte Stone **AMI Hot**-resultatene (Therox inc). Supersaturert blod infunderes i koronararteriene etter primær PCI. Effekten av 90 minutters infusjon ble evaluert med Sestamibi. Det ble gjort ”*bayesian pooling*” av pasienter fra AMI hot 1 og 2 der man fant 22,8 % reduksjon i 6 måneders mortalitet i behandlingsgruppen.

Tirsdag - Main plenary session

Virmani, som er en kjent kardio-patolog, gikk gjennom tilgjengelige data på mekanismer ved akutt koronar trombose. I et materiale presentert i HEART bestående av 298 pasienter med hjerteinfarkt fant *Arbustini* plakkruptur hos 217 pasienter og erosjon hos 66 pasienter¹⁸. Koronar trombe ble funnet i 98 % av tilfellene. Dette er

senere bekreftet av *Virmani* selv som fant 70 % ruptur og 28 % erosjon i sitt materiale. Mekanismene i resten av materialet var preget av uttalte stenoser og kalsifiserte noduli¹⁹. Hun viste også en klar kjønnsforskjell i det kvinner har mest plakkerosjon i yngre år og senere mer ruptur i motsetning til hos menn der ruptur er den altoverveiende årsak i ung alder. I hennes autopsimateriale var det nesten bare proksimale okklusjoner. Disse er altså logisk nok farligere enn plakkrupturer distalt. Når det gjelder progresjon av sykdommen understreket hun også at 50 % skyldtes progresjon av den aterosklerotiske prosess per se mens resten for det meste skyldtes stille rupturer og tilhæling.

Braunwald gikk deretter gjennom hele historien for akutt hjerteinfarkt fra *Herrick*s første beskrivelse til *Fletcher*s publikasjon om effekten av streptase allerede i 1958²⁰. Erkjennelsen av betablokkernes gunstige effekt ble også omtalt med referanser til en artikkel i **Circulation** der også *Jon Kjekshus* var medforfatter²¹. *Braunwald* kåserte deretter videre via den første randomiserte streptase-artikkelen som viste 50 % mortalitetsreduksjon²² til *Bob Roberts* betablokkerstudie i *Circulation* 1991²³ og endte opp med *ISIS 2* som riktignok ble publisert i 1988 og var den første egentlige studie på fibrinolyse ved STEMI²⁴. Et interessant poeng var at streptase ikke var godkjent i 1977 ved STEMI fordi man antok at skaden på myokard var gjort allerede etter en time.

Cindy Grines gikk gjennom tidligere studier som konkluderte med meta-analysen publisert i 2003 der man viste en klar mortalitetsreduksjon ved primær PCI sammenliknet med medikamentell behandling²⁵. Flere studier har evaluert effektene av prehospital trombolysse vs. PCI, men alle har vært til fordel for primær PCI. *Stenstrand* viste at dersom sykehistorien var mindre enn 2 timer var prehospital overlegen intrahospital fibrinolyse, men underlegen PCI. Dersom sykehistorie var mer enn 2 timer kom prehospital og intrahospital trombolysse likt ut, men underlegen primær PCI²⁶. I en metaanalyse publisert i *Lancet* 2006 fant *Keeley* og *Grines* at prehospital fibrinolyse gav bedre pre PCI-blodstrøm, men der var ingen forskjell i post PCI-blodstrøm. I tillegg kom altså øket risiko for blødninger i trombolyssegruppen.

Onsdag - Main session: LATE BREAKING CLINICAL TRIALS II

Gregg Stone ga her den første presentasjonen av 1 års data fra **HORIZONS**. I denne studien, der man altså både sammenlikner DES (medikamentfrigjørende paclitaxel-stent) med BMS (bar metall Express-stent) og bivaluridin med heparin/IIb/IIIa-glykoproteinantagonist, ble 3602 pasienter inkludert. Av disse var 3006 behandlet med stent; (DES 2257 og BMS 749). Der var ingen forskjell i utgangsdata. Der var en 41 % reduksjon i iskemisk "target lesion revascularization" (TLR) i DES-gruppen, men ingen forskjell i "safety", (MACE; stent-trombose, død, hjerteinfarkt.), ett års dødelighet eller stent-trombose. Den angiografiske sub-studien på 1204 pasienter bekreftet reduksjonen i iskemi-drevet revaskularisering i det der var en mye lavere binær re-stenoserate i DES-gruppen (10,0 vs. 22,9 %, $p < 0,001$). Begrensninger i studien var at det var en åpen studie som hadde for lav styrke til sikkert å si noe om død og stent-trombose. Insidens av meget sen stent-trombose er fremdeles ikke besvart. Der var også meget lav bruk av trombeaspirasjon.

Roxanne Mehran gikk deretter gjennom antikoagulasjonskohorten. Der var fremdeles en betydelig reduksjon i blødninger ved 1 års oppfølging i bivaluridin-gruppen (5,8 vs. 9,2 %, $p < 0,001$). Dette manifesterte seg som en signifikant lavere ett års dødelighet i bivaluridin-gruppen (4,8 vs. 3,4, $p = 0,027$), noe som understreker den negative prognostiske verdien av intrahospitale blødninger.

Karel Koch gikk i neste foredrag gjennom en liten studie på StJude PROXIS-device som er et proksimal embolus-proteksjonskateter brukt ved STEMI (**PREPARE**). Studien var på bare 280 pasienter, men viste klart at bruk av dette instrumentet ga bedre ST-segment-resolusjon og at flere av lesjonene kunne stentes direkte. Det førte også til en hvis reduksjon av GP-IIb/IIIa-antagonister som er direkte relatert til blødningsfare.

Kommentar

Ut fra TCT 2008 kan man vel langt på vei konkludere med at PPCI har manifestert sin plass som førstevalg i STEMI-populasjonen og at tilleggsbehandling kun har begrenset plass. Der man må bruke medikamentell behandling pga. tidsfaktoren, bør de fleste pasienter flyttes vide-

re til invasivt senter etterpå. Viktigheten av store metningsdoser med platehemmere før PPCI er bekreftet, og forsiktighet med ukritisk GP-IIb/IIIa-antagonist-behandling understrekes. Flere GP-IIb/IIIa-antagonister synes nå å ha dokumentasjon ved PPCI, men tilleggsgevinsten av disse er diskutabel ved liten trombebyrde og ved store metningsdoser med platehemmere. Dette er likevel avhengig av hvor tidlig man får gitt bolusdose med perorale platehemmere. Nye platehemmere synes lovende også med hensyn til stent-trombose, som synes å være mindre uttalt ved DES første 12 måneder etter PPCI enn tidligere antatt. Viktigheten av intrahospitale blødninger er videre understreket. Dette betyr at man i hvert enkelt tilfelle må vurdere trombebyrde og alvorlighet av det aktuelle STEMI før man velger ytterligere antikoagulasjons-/platehemmerbehandling utover ASA/ADP-antagonister og heparinliknende stoffer. I tillegg kommer den nå dokumenterte effekten av aspirasjonskateter ved stor trombebyrde.

Referanser

- 1 Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:2395-407
- 2 Jorapur V, Steigen TK, Buller CE, Dzavik V, Webb JG, Strauss BH et al. Distribution and determinants of myocardial perfusion grade following late mechanical recanalization of occluded infarct-related arteries postmyocardial infarction: a report from the occluded artery trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:783-9.
- 3 Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J.* 2008 Nov 21. Epub ahead of print
- 4 Epstein SE, Pichard AD, Kent KM, Satler L, Suddath WO, Lindsay J, Waksman R. The late open-coronary artery hypothesis: dead, or not definitively tested? *Am J Cardiol.* 2007;100:1810-4.
- 5 Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2218-30.
- 6 Chakrabarti A, Krumholz HM, Wang Y, Rumsfeld JS, Nallamothu BK; National Cardiovascular Data Registry. Time-to-reperfusion in patients

- undergoing interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention in the U.S: an analysis of 2005 and 2006 data from the National Cardiovascular Data Registry *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2442-3.
- 7 Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;98:2695-701.
 - 8 Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L et al. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205-17.
 - 9 Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG et al. ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:931-8.
 - 10 BRAVE studien ACC 2008.
 - 11 Topol. *Textbook of Interventional Cardiology* 2007. Saunders.
 - 12 Gurm HS, Smith DE, Collins JS, Share D, Riba A, Carter AJ et al Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). The relative safety and efficacy of abciximab and eptifibatid in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: insights from a large regional registry of contemporary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:529-35.
 - 13 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al TRI-TON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
 - 14 De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials *Eur. Heart J.*, Sep 2008 Epub ahead of print
 - 15 Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF et al Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2008;358:557-67.
 - 16 Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008 Sep 23 Epub ahead of print
 - 17 Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, Michalis LK, Serruys PW. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:573-83
 - 18 Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G and Virmani R Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction *Heart* 1999; 82: 269-72.
 - 19 Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons From Sudden Coronary Death : A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20:1262-75.
 - 20 Alkjaersig N, Fletcher AP, Sherry S J. The mechanism of clot dissolution by plasmin. *Clin Invest.* 1959;38:1086-95.
 - 21 Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross J Jr, Braunwald E. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions *Circulation.* 1971;43:67-82.
 - 22 European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction. Streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979;301:797-802.
 - 23 Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II B Study. *Circulation.* 1991;83:422-37.
 - 24 Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2 Collaborative group. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:3A-13A.
 - 25 Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
 - 26 Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L; RIKSHIA Registry. Long term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2006;296:1749-56.

Intrakoronar trykkmåling ved flerkarsykdom

Pavel Hoffmann, Ullevål universitetssykehus

Ved en av "Late-breaking trial"-sesjonene ved årets TCT presenterte Nico Pijls fra Nederland 1-års resultater fra "Fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation (FAME) study". Studien undersøkte nytten av invasiv intrakoronar trykkmåling for PCI ved flerkarsykdom.

FAME er en prospektiv multisenter studie som sammenlignet to behandlingsstrategier, en som baserte seg på angiografi og en som baserte seg på angiografi og "fractional flow reserve" (FFR). Aktuelle pasienter hadde ved angiografi > 50 % diameterstenose i ≥ 2 store epikardiale arterier. Etter angiografi ble pasientene randomisert til enten angiografiveiledet PCI med medikamentavgivende stent (DES) eller til FFR-måling. I FFR-gruppen ble kun stenoser med $FFR \leq 0,80$ behandlet. Pasienter med akutt koronarsyndrom for < 5 dager siden ble ikke inkludert i studien. Primært endepunkt var det sammensatte "major adverse cardiac events" (MACE) etter 1 år, som inkluderte død, hjerteinfarkt eller ny revaskularisering. Sekundære endepunkter var blant annet reinnleggelse for angina, kostnadseffektivitet og livskvalitet. Studiedesignen er tidligere publisert i American Heart Journal i 2007 (1). Totalt ble 1005 pasienter inkludert, 496 i angiografigruppen og 509 i FFR-gruppen.

Etter et år hadde pasientene som gjennomgikk PCI veiledet med FFR, signifikant færre MACE sammenlignet med pasienter som fikk PCI etter kun angiografisk vurdering av stenose (tabell 1). Pijls rapporterte 30 % reduksjon i MACE og 35 % reduksjon i død og hjerteinfarkt i FFR-gruppen sammenlignet med angiografi-gruppen. Prosedyretiden var lik, men antall stenter og kontrastforbruk var signifikant lavere i FFR-gruppen. Det var også en tendens til mindre angina i FFR-gruppen.

Ved FFR-målingene hadde ca. 65 % av angiografisk signifikante lesjoner $FFR \leq 0,80$, slik at ca. en tredjedel av stenose ikke ble stentet.

Kommentar

Angiografi er en helt dominerende metode for diagnostikk av koronararteriestenoser og beslutningsgrunnlag for PCI hos pasienter med flerkarsykdom, men FAME-studien viser klart nytten av kompletterende fysiologisk iskemi-diagnostikk. Som i tidligere studier presenterer Pijls og medarbeidere overbevisende data om nytten av FFR-målinger. Resultatene tyder på at lesjoner som ikke gir iskemi har en lav risiko som sannsynligvis er lavere enn risikoen ved stenting, med påfølgende stentrombose, restenose mm. Disse resultater er på linje med for eksempel resultatene fra "COURAGE nuclear substudy" (2), som viste størst nytte av PCI i tillegg til optimal medisinsk behandling hos pasienter med iskemi.

Man må være forsiktig med å konkludere fra kun én studie, men det er klart viktig å fokusere på PCI-behandling av iskemigivende stenoser, mens PCI av andre lesjoner ikke gjør noen sikker nytte. Intrakoronar trykkmåling bør inngå som en metode ved vurdering av angiografisk signifikante, men ikke høygradige stenoser.

Referanser

1. Fearon W, Tonio P, DeBruyne B et al. Rationale and design of the fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation (FAME) study. *Am Heart J* 2007; 154: 632-6.
2. Shaw L, Berman D, Maron D et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden. Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-91.

Tabell 1: FAME - 1 års resultater, antall hendelser (%)

	Angiografi (n=496)	+FFR (n=509)	p-verdi
Død, infarkt, revaskularisering	91 (18,4)	67 (13,2)	0,02
Død	15 (3,0)	9 (1,8)	0,19
Død eller infarkt	55 (11,1)	37 (7,3)	0,04
CABG eller re-PCI	47 (9,5)	33 (6,5)	0,08
Totalt antall MACE	113	76	0,02

Perkutan kateterbasert behandling av aortastenose; oppsummering fra TCT og AHA 2008.

**Pavel Hoffmann og Martin Søkjer,
Ullevål universitetssykehus**

Ved både TCT og AHA var det stort interesse for perkutan implantasjon av aortaklaffer, med blant annet en heldagssesjon ved TCT: "*Valvular heart disease summit: Medical, surgical & percutaneous approaches*" og to vitenskapelige sesjoner ved AHA.

Bakgrunn: Den første implantasjonen av perkutan aortaklaff ble utført i 2002. Totalt er det nå implantert ca. 4000 perkutane aortaklaffer, og det utføres 100 – 200 implantasjoner per måned. Det er fortsatt to produsenter som er helt dominerende, Edwards Lifesciences (Edwards Sapien) og CoreValve (ReValving). Begge klaffer kan leveres kateterbasert via femoral tilgang. Edwards Sapien kan i tillegg posisjoneres transapikalt via en minithorakotomi. Edwards Sapien-klaffen er basert på en ballongekspannderbar stent i rustfritt stål og er tilvirket av kalveperikard. Edwards Sapien finnes i to størrelser for behandling av klaffeostier mellom 18 og 24 mm, med kateterdiameter på henholdsvis 22 og 24 French. Også ReValving finnes i to størrelser, for annulus mellom 20 og 27 mm. Begge størrelsene leveres via 18 French kateter. ReValving baserer seg på en selvekspanderende nitinolramme og klaffen er laget av griseperikard (1). Begge klaffetyper er nå CE-merket og er tilgjengelige for klinisk bruk i Europa. Indikasjonen er symptomgivende aortastenose hos pasienter med høy risiko eller inoperable pasienter.

Nye data: Thierry Lefevre (Massy, Frankrike) presenterte data på Edwards Sapien-klaffen fra de ikke-randomiserte registrene PARTNERS EU og SOURCE. PARTNERS EU er den europeiske "feasibility"-studien utført før Sapien ble CE-merket. Totalt ble 67 pasienter behandlet via transapikal tilgang, og 54 fikk implantert klaffen transfemoralt. Euroscore hos de transapikale pasientene var 33,5 % mens den var 25,3 % i den transfemorale gruppen. Implantasjonen var teknisk vellykket hos 96 % av de transfemorale pasientene, og 90 % var i live etter 6 måneder. Det var også gode data på klaffegradient,

areal og NYHA-klasse, uten forverring mellom 30 dager og 6 måneder. Det var to hjerneslag innen 30 dager og ytterligere et slag innen 6 måneder. Blant de betydelig dårligere transapikale pasientene var 6 måneders overlevelse kun 55 %. 30 dagers data på 303 pasienter fra SOURCE-registret, som er Edwards "post CE godkjenning"-register, viste overlevelse på 94 % og hjerneslagforekomst på 3,4 % (Euroscore 26,4 %) hos alle behandlet transfemoralt.

Presenterte studier tyder på at teknikken har blitt sikrere og resultatene bedre med økende læring og erfaring. John Webb (Vancouver, Canada) presenterte resultater fra 172 Edwards Sapien-pasienter i Vancouver TAVR-studien. 114 pasienter ble behandlet transfemoralt, og teknisk suksess økte fra 82 % hos den første tredjedel av pasientene til 97 % hos den siste tredjedel. 30 dagers mortalitet sank fra 13 til 0 %. Hos de transapikalt behandlede pasientene gikk mortaliteten ned fra 24 til 14 %. I European Traverse, som ble presentert av Thomas Walther (Leipzig, Tyskland), var suksessraten 93 % og 6 måneders overlevelsen på 70 % hos 168 pasienter behandlet transapikalt.

Jean-Claude Laborde (Leicester, UK) presenterte resultatene på 1243 pasienter fra 18F ReValving postmarketing-registret og sammenlignet disse med tidligere 21F- og 18F-data fra registrene før CE-godkjenning. Euroscore i det nye registret var 22 %. Implantasjonen var teknisk vellykket hos 98 % mot 90 % i 21F. Prosedyretiden er nærmest blitt halvert, og komplikasjoner som aortadisseksjon, blødning, tamponade og konversjon til kirurgi var nå nede på totalt ~2 %. 30 dagers mortalitet var 6,7 % og antall pasienter som fikk hjerneslag, 1,4 % mot henholdsvis 15 og 17 % i 21F-studien. Fortsatt trengte 12 % av ReValving-pasientene permanent pacemaker, men det er en klar forbedring sammenlignet med pre CE 18F-registret der 26 % fikk permanent pacemaker.

Liknende resultater ble presentert av Ulrich Gerkens (Seigburg, Tyskland) som viste data fra

261 pasienter behandlet med 21F og 18F Core-Valve transfemoral aortaklaff. Det var vellykket prosedyre hos 71 % av pasientene i 21F-gruppen mot 91 % i 18F-gruppen. Et års overlevelse økte fra 60 % til 84 %. Forekomsten av apopleksi innen 30 dager var 3 % i 18F-gruppen. Det var en signifikant forbedring i NYHA-klasse fra 3,3 til 1,5 etter prosedyren ved 6 måneder og etter ett år.

På AHA presenterte Jean-Claude Laborde (Leicester, UK) data fra 18F ReValving postmarketing-registeret med noen flere pasienter, men ellers samme budskap som ved TCT. Det samme gjelder presentasjonen fra Vancouvergruppen.

To presentasjoner gikk på komplikasjonsfrekvens og håndteringen av disse. En gruppe fra Deutches Herzzentrum München hadde implantert 112 klaffer (17 stk Edwards Sapien og resten ReValving) fordelt på 92 retrograde og 16 transapikale. Euroscore var 25 %. 30 dagers mortalitet var 8,9 %. "Major vascular complications" forekom hos 19 pasienter (16, 9 %). Av disse var to bekkenperforasjoner som ble behandlet med stentgraft, 14 blødninger fra instikksstedet behandlet kirurgisk, to aortarotrupturer og en bukaortaruptur med dødelig utgang (2,7 % prosedyremortalitet). Tamponadefrekvensen var 7,1 %, og 20,7 % fikk pacemaker. Hos seks pasienter (5,4 %) ble klaffen feilplassert, og en av disse gjennomgikk åpen kirurgi. En pasient trengte torakotomi pga. tamponade, tre pasienter gjennomgikk åpen klaffekirurgi pga. høygradig insuffisiens over den perkutane klaffen og to pasienter trengte hjerte-lungemaskin under prosedyren. Foredragsholderen konkluderte med at perkutan kateterbasert behandling av aortastenose bør skje i et hybridlaboratorium med full kirurgisk beredskap. Det ble etter presentasjonen en del diskusjon om den høye komplikasjonsfrekvensen og behovet for kirurgi sammenlignet med data fra ReValving postmarketing-registeret som ble presentert tidligere ved samme sesjon. Vancouvergruppen gikk også litt mer inn i detaljene omkring sine komplikasjoner av 163 Edwards Sapien-implantasjoner, hvorav 53 transapikale. Prosedyremortaliteten var 1,2 % (en arteriell perforasjon og en apikal blødning). Slagfrekvensen var 4,3 %, vaskulære komplikasjoner 8,6 % hvorav 11 av 14 trengte kirurgisk behandling. Åtte (4,9 %) klaffer ble feilplassert og disse ble alle be-

handlet perkutant med en ny klaff. Ni pasienter (5,5 %) fikk pacemaker.

Kommentar: For begge klaffetyperne og for både transfemoral og transapikal implantasjon har resultatene blitt bedre for hver ny studie som presenteres. Mange av foredragsholderne pekte på betydningen av læringskurven, forbedret utstyr, bedre pasientutvelgelse og samarbeid i team over spesialistgrenser. Betydningen av læringskurven ble belyst godt i den amerikanske PARTNER-studien, der 16 av 23 deltagende sentra ikke hadde noen tidligere erfaring med Edwards Sapien-klaffen. Begge produsentene har en sterkt formalisert utdanning for brukere av deres perkutane klaffer, hvilket bør redusere initiale feil av nye team og nye operatører. I tillegg til formell risikoscore (Euroscore eller STS score) påpekte flere foredragsholdere viktigheten av "fragility", en slags vurdering av pasientenes skrøpelighet. Det er klart at en del pasienter er for dårlige også for perkutan klaffeimplantasjon.

På utstyrsiden kan det nevnes at leverings-systemene får suksessivt lavere profil, og de blir mer fleksible. F.eks. kan 18F CoreValve implanteres via arteria subclavia hos pasienter med dårlige bekkenarterier. Et hybridlab. i operasjonstuemiljø er å foretrekke både for å ivareta sterilitet ved implantasjonen og for å ha tilfredsstillende forhold ved eventuell kirurgi. I praksis viser det seg at de fleste sentre ønsker seg et slikt laboratorium, men mange utfører prosedyren i et vanlig angiografilaboratorium.

I vår del av verden er aortastenose hovedsakelig en degenerativ sykdom som oftest opptrer hos eldre pasienter, ofte med en betydelig komorbiditet. Gjennomgang av pasienter over 75 år med symptomgivende aortastenose (Euro Heart Survey) har vist at 33 % ikke blir operert (2), og en studie fra California viste at 60 % av pasientene med kritisk aortastenose ikke ble operert (3). Helt sikkert finnes det en stor pasientgruppe som på grunn av høy alder og uttalt komorbiditet ikke blir tilbudt kirurgi og kanskje aldri blir tatt opp for diskusjon ved hjerte- og thoraxmøter. Kateterbasert behandling gir oss muligheter for aortaklaffe-intervensjon hos en stor del av denne gruppen. I Norge mener Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten (september 2008) at kateterbasert implantasjon av aortaklaffer må anses som eksperimentell behandling, og rådet anbefaler at

denne behandlingen ikke tilbys norske pasienter i dag (4,5). Vi mener at det er mer utprøvende enn eksperimentell behandling med et raskt økende antall inngrep i de land som vi normalt sammenligner oss med. En vei å komme videre i Norge kan være å delta i uavhengige randomiserte studier for å dokumentere klinisk effekt og pasientsikkerhet. Samtidig bør man advare mot en glidning av indikasjonene til å inkludere pasienter med lavere risiko, der åpen kirurgi har gode og vel dokumenterte resultater.

Referanser

1. Steigen T. og Thuesen L. Behandling av aortastenose med perkutane aortaklaffproteser. *Hjerteforum* 2007; 1, 85 – 89.
2. Lung B, Baron G, Butchart EG et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular heart Disease. *Eur Heart J.* 2003; 22: 101 – 105.
3. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC et al. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2111 – 2115.
4. Myreng Y. Perkutan behandling av aortaklaffefeil. *Hjerteforum* 2008; 4, 57-63.
5. Nasjonalt Råd for Kvalitet og Prioritering i Helsetjenesten. 2008; www.kvalitetogprioritering.no/saker/12355.cms

Fokus på "Door to Balloon time, D2B tid" ved STEMI

Lill Merete Skretteberg Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet

Som radiograf ved angioseksjonen ved Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet deltok jeg på "Nurse and Technologist Symposium" ved TCT 2008, Washington.

Flere innlegg tok for seg logistikk ved STEMI i USA og begrepet "Door-to-balloon time" eller "D2B" som ble belyst fra flere hold. Definisjonen på D2B varierer fra land til land og et meget interessant spørsmål var: "When does the clock start and whose clock is it anyway?" (Karen Lieberman). På Rikshospitalet defineres D2B som tiden fra pasienten ankommer PCI-sykehuset til det er etablert blodstrøm i den infarktrelaterte arterien. Det nasjonale målet for D2B i Norge er <30 min, mens det til nå har vært <90 min i USA. Hvorfor disse nasjonale ulikhetene? Er det byråkratiseringen av sykehusene i USA som senker behandlingstempoet, eller måler man ikke samme tidsintervall? Skal klokken startes ved første kontakt med helsevesenet, når pasienten ankommer akuttmottaket ved et lokalsykehus uten PCI-fasiliteter eller når pasienten ankommer PCI-senteret? Det sier seg selv at D2B tiden blir mye kortere når klokken startes når pasienten ankommer et PCI-sykehus direkte. Jeg fikk en følelse av at vi har en utfordring når det gjelder å bruke "samme klokke".

Bruk av "samme klokke" blir i praksis bare viktig hvis D2B skal brukes ved sammenlikning

av ulike sentre. Lieberman mente at alle sentra i USA måtte finne sin ideelle D2B tid. Noen sykehus bruker kort tid på transport av pasienten inne i sykehuset, mens PCI-teamet brukte lang tid på å komme inn, f.eks. pga. trege varslingsrutiner. Det viktige var å sette seg et mål på tid, prøve å holde den og finne punkter i kjeden som kunne forkorte tiden.

I USA var det dannet en D2B-allianse som har som mål å redusere D2B-tiden (Lieberman):

- Emergency department (ED) physician activates the cath. lab.
- Single-call activation system activates the cath. lab.
- Cath. lab. team is available within 20-30 minutes
- Prompt data feedback
- Senior management commitment
- Team-based approach
- (Optional) Pre-hospital 12 lead ECG activates the cath. lab.

Vi jobber i praksis med de samme punktene ved Rikshospitalet:

- Første kontakt ute i felten og varsling
- Enkle standardiserte prosedyrer
- Elektronisk EKG-overføring
- Definerte opptaksområder
- Første kontakt med PCI-sykehus

- Mottak av pasient på angiolab.
- Undervisning av ambulanspersonell
- Høyvolumsenter

Første kontakt ute i felten og varslings

Når en pasient får infarkt, er det helt avgjørende at det finnes mennesker til stede som vet hva de skal gjøre. Folkeopplysning er viktig. I USA hadde man startet en stor annonsekampanje som et ledd i kampen om å få ned D2B-tiden. Moderne teknologi med blant annet mobiltelefon kan være til god hjelp.

Enkle standardiserte prosedyrer

Det forutsettes at ambulanspersonell vet nøyaktig hvilke tiltak de bør iverksette, at de har helt klare retningslinjer på hva man må gjøre ved STEMI (stille diagnose, varsle, medisinere og transportere).

Elektronisk EKG-overføring

Mulighet for elektronisk EKG-overføring fra ambulansene er avgjørende for å slippe (i noen tilfeller) den største "tidstyven," nemlig omveien til legevakt el. lokalsykehus uten PCI-fasiliteter.

Definerte opptaksområder

Fordelingen er avtalt i de ulike helseregionene.

Første kontakt med PCI-sykehus

Sykehistorie og EKG kan i noen tilfeller være vankelige å tolke, men det bør være lav terskel på å ta inn disse pasientene til et PCI-senter (tvil skal komme pasienten til gode). Det er viktig at det blir gitt bemyndigelse til assistentleger og eventuelt annet personell for å unngå tidsbruk på å finne "rett" lege.

Mottak av pasient på angiografilaboratoriet

Pasienten bør bare geleides gjennom akuttmottaket, dvs. ikke stoppe der for å bli lagt i seng el. annet. Vakthavende lege møter pasienten i

akuttmottaket og tar anamnese og gjør en rask målrettet undersøkelse på veien og på angiolab. En forutsetning for godt samarbeid her er overlappende oppgaver på tvers av yrkesgrupper. På Rikshospitalet består angiovaktteamet av invasiv kardiolog/radiolog og to radiografer.

Undervisning av ambulanspersonell

Rikshospitalet har sett positive virkninger av undervisning av ambulanspersonell inne på angiolab. De ser med egne øyne hvordan EKG forandres og pasienten blir smertefri kort tid etter en vellykket PCI. De blir kjent med våre rutiner og hjelper til. Videre må EKG-kyndige undervise ambulanspersonell med jevne mellomrom ettersom drøye 90 % av STEMI-diagnosene stilles prehospitalt.

Høyvolumsenter

Alle vet at gjør man en ting mange ganger blir man bedre. Sånn er det udiskutabelt også med mottak og behandling av STEMI-pasienter. Ofte kommer flere STEMI-pasienter samtidig, og disse skal behandles på de samme laboratoriene som vi kontinuerlig (på dagtid) behandler regulære pasienter. For at dette skal la seg gjøre er det viktig med et planlagt pasientforløp for kjente problemstillinger slik at laboratoriet blir frigjort så raskt som mulig etter endt prosedyre. Gjør man mange nok prosedyrer kommer man også flere ganger bort i spesielle hendelser som krever spesielle tiltak slik at man også til en viss grad blir drillet i disse.

Som en konklusjon er det hevet over en hver tvil at tidsfaktoren og organisering er avgjørende ved STEMI-behandling. Norge har kommet langt på dette feltet ved hurtig og presis prehospital diagnostikk og ved gode rutiner ved PCI sentrene.

Intervensjoner i venegraft

Pål Gunnes, Kardiologisk avdeling, Feiringklinikken

Det er få og små randomiserte undersøkelser på intervensjon i venegraft. Dette er en følge av at antall intervensjoner i venegraft er lite i forhold til i native koronararterier, og mange operatører får begrenset erfaring. Det er ofte høy terskel for å behandle de mest degenererte graftene hvor resultatet er usikkert og komplikasjonene hyppigere enn i native arterier.

De siste årene har det flere undersøkelser vist at prosedyrrelaterte komplikasjoner i venegraft kan reduseres ved bruk av diverse beskyttelsesutstyr ("protection devices"), dvs. paraplyer eller sug som fanger opp embolisk materiale og forbygger no-flow-fenomen. Et påtrengende spørsmål er om langtidsresultatet etter intervensjon kan bli bedre når man benytter medikamentavgivende stenter i stedet for konvensjonelle metallstenter.

På TCT 2008 ble **SOS (Stenting Of Saphenous vein grafts)** presentert. Det er en multiseniterundersøkelse med 4 deltagende sentra i USA og et senter i Athen, Hellas. 80 pasienter ble randomisert mellom Taxus Express (paclitaxel på Express-stent) (PES) og ordinær Express (BMS).

Pasientene var overveiende hvite menn, 66 ± 9 år, 44 % var behandlet for diabetes, ca. 95 % for hypertensjon og ca. 95 % brukte kolesterolsenkende medikament. Det var gjennomsnittlig 12 år siden bypassoperasjonen, litt over halvparten hadde redusert ekkjonsfraksjon og ca. 2/3 ble behandlet for akutt koronarsyndrom. Gjennomsnittlig stentlengde i begge grupper var 18,6 millimeter, maksimal stentdiameter var ca. 3,3 millimeter og gjennomsnittlig implantasjonstrykk 17 atmosfærer. Prosedyrrelaterte infarkt ble angitt å være 6 % og 7 %, med benyttelse av beskyttelsesutstyr i 51 % og 56 % i de to gruppene med henholdsvis PES og BMS. Prosedyresuksess ble oppgitt til 95 % (PES) og 97 % (BMS). Dette kan tolkes som at studien overveiende omfattet pasienter med lavere risiko og med fokale lesjoner i små vener.

Resultatet ved angiografisk kontroll etter 12 mnd. var svært godt i Taxus-gruppen sammenlignet med naken Express. Late Loss (dvs. neointima dannet etter stentimplantasjon) er oppgitt

til $0,42 \pm 0,57$ mm innenfor stentet parti og $0,36 \pm 0,54$ mm i stentet koronarsegment med PES sammenlignet med $1,29 \pm 1,03$ mm og $1,17 \pm 0,98$ mm med BMS ($p < 0,0001$). (Late Loss er et absolutt tall i millimeter og bør ikke være mindre i stentet koronarsegment enn innenfor stentet parti hvis vanlige definisjoner er benyttet; dvs. at stentet koronarsegmentet målt som innenfor stentet parti pluss 5 millimeter randsoner i begge retninger. Antagelig er tallene byttet om i slidene og følgelig i referatene på nettsider. Forskjellen er uansett åpenbar, og definisjonene vil komme frem i originalpublikasjonen). Det er også stor forskjell i binær restenose som er 9 % med PES og 51 % med BMS både innenfor stentet parti og i stentet koronarsegment ($p < 0,0001$).

1,5 år klinisk oppfølging viser tydelig bedre resultat med Taxus i forhold til Express. "Target Lesion Revascularisation" var henholdsvis 5 % og 28 % ($p = 0,003$), mens "Target Vessel Failure" var henholdsvis 22 % og 46 % ($p = 0,03$). Det var ingen forskjell i total MACE: 37 % (PES) og 49 % (BMS) ($p = 0,2$), ARC sikker/sannsynlig stenttrombose var 2 % for PES og 13 % for BMS ($p = 0,07$), myokardinfarkt: 15 % (PES) og 31 % (BMS) ($p = 0,10$). Mortaliteten var 12 % vs. 5 % ($p = 0,27$); dødsårsaken var oppgitt å være overveiende ikke-koronar i begge grupper. Målet med studien var imidlertid 2 års klinisk oppfølging, og den kliniske delen av studien er således ikke fullført.

Man bør tolke disse resultatene med varsomhet før vi ser den endelige publikasjonen med komplett 2 års klinisk oppfølging. Det er dessuten en liten studie med selekterte pasienter. Store venegraft med diffus degenerativ affeksjon kan ha et annet forløp. Betydningen av perifer blodstrøm og diameter i venen er faktorer som ikke er vektlagt. Som forventet har paclitaxel-avgivende stent mindre neointima og således lavere "Late Loss" og restenose etter ett år. 51 % restenose med BMS er i overensstemmelse med tidligere undersøkelser, og metallstent uten medikament virker ikke som et åpenbart tiltrekkende alternativ.

Lignende gode korttidsresultater som i denne studien, ble funnet i Vermeers studie fra Antwerpen (RRISC). 80 pasienter ble randomisert til sirolimus-avgivende stent (Cypher) og Velocity-stent (identisk stent som Cypher, men uten medikament). Sirolimus viste en betydelig effekt med lavere restenose og TLR. Angiografi- og IVUS-kontroll ble foretatt svært tidlig, allerede etter 6 mnd. 32 mnd. klinisk oppfølging viste imidlertid høyere mortalitet i sirolimusgruppen som ikke kunne forklares av myokardinfarkt eller stenttrombose. Det var dessuten ikke lenger forskjell i TLR mellom gruppene.

Vi vet fra før at stenoserende venegraft har en dårlig prognose, uansett behandling pga. en ge-

nerell tendens til progresjon. Vi trenger derfor større studier med god monitorering over en lengre periode for å følge effekten av stentimplantasjon og for å lære mer om det naturlige sykdomsforløpet hos disse pasientene.

Som alltid var det mange nyheter og et teknisk godt arrangement av TCT i Washington. Dette var 20-års-jubileum for TCT og neste år flyttes arrangementet til San Francisco. TCT vil sikkert fortsette som et viktig møte for amerikanske og asiatiske deltagere, men deltagelsen fra Europa vil sikker reduseres drastisk. Et nytt europeisk møte eller det nye CRT i Washington kan kanskje bli en erstatning for europeiske intervensjoner.