

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2010

Årets ACC-kongress ble holdt i Atlanta, Georgia fra 13. til 16. mars. Det var omtrent 30.000 deltagere fra hele verden og var den 59. ACC-kongressen som har blitt arrangert. Kongressen har de siste årene hatt noe høyere deltakerantall enn AHA. En egen intervensjonskongress (i2 Summit) har foregått samtidig på samme sted de siste årene og har etter hvert nærmest blitt en integrert del av selve ACC, bortsett fra at deltakeravgiften som kommer i tillegg til en ganske drøy deltakeravgift for ACC.

Kongressenteret i Atlanta er meget velegnet for store kardiologiske kongresser med sine 360.000 m². Imidlertid var det delte meninger blant de få norske deltakerne om hvor mye selve byen Atlanta kan tilby sine gjester av interessante tilbud.

Nedenfor følger et lite utvalg av nyheter som ble presentert på kongressen.

Thor Edvardsen, stedlig redaktør

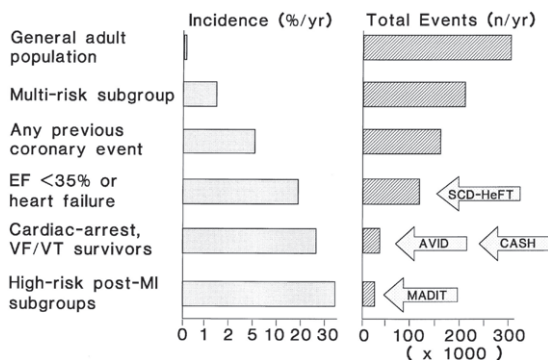
RISIKO FOR VENTRIKULÆR ARYTMI

*Kristina Hermann Haugaa, Kardiologisk avdeling,
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

Risiko for plutselig hjertedød etter hjerteinfarkt

John Camm fra St. George's University i London, gav en oversikt over non-invasiv risikostratifisering for plutselig hjertedød. Risikostratifiseringen etter infarkt i dag er til stor del basert på EF < 35 %. Imidlertid har det store flertallet som dør plutselig etter hjerteinfarkt, EF innenfor normalområdet og blir ikke erkjent som risikopasienter. Den kjente figuren av Myerburg fra 1998 er hyppig vist i foredrag om risikostratifisering av plutselig hjertedød både i infarktpopulasjoner og i befolkningen forøvrig (figur 1).

En rekke tilleggsundersøkelser er foreslått for å forbedre risikovurderingen. Blant annet har man undersøkt QRS-bredde, QT-dispersjon, hjertefrekvensvariabilitet, senpotensial-EKG, ikke-vedva-



Figur 1. Figur over insidensestimater og absolutte tall for antall plutselig hjertedød i seks ulike populasjoner. Piler viser ICD-studier som er utført. Figuren viser at insidensen av plutselig hjertedød er størst i høyrisikogruppen etter hjerteinfarkt. Imidlertid utgjør disse en veldig liten del av den totale gruppen som dør plutselig. Største andelen av dem som dør plutselig består av personer som per i dag ikke omfattes av risikoscreening. De store ICD-studiene som MADIT, AVID, SCD-HeFT og CASH omfatter bare en mindre del av dem som dør plutselig. (Myerburg et al. *Circulation*. 1998;97:1514-1521)

Table 2. Variables That May Increase the Strength of the ICD Indication Based on Ejection Fraction.*

Modifier of EF	Increase in Strength of Indication			
	EF \leq 25% (strong indication)	EF 26%–35% (variable indication)		EF >35% (no indication or no data available)
		EF 26%–30% (probable indication)	EF 31%–35% (uncertain indication)	
Heart failure	Uncertain	Likely	Uncertain	Unknown
Ambient nonsustained VT; induced VT†	Possible	Likely	Probable	Possible
QRS interval \geq 0.12 sec	Possible	Likely	Possible	Unknown
Deteriorating EF over time	Uncertain	Possible	Likely	Probable

* Data on ejection-fraction (EF) indicators and other variables are derived from data in published randomized trials of ICDs.^{17,23,26,27,30} EF indication is based on EF measured more than 2 weeks after a myocardial infarction. Classifications of added value modifiers of EF data are as follows: likely refers to strong support from subgroup data; probable, to support from subgroup data or other sources; possible, to limited support from subgroup data; uncertain, to equivocal or unlikely support from subgroup data or other sources; unknown, to the lack of available data. The values assigned to the modifiers are intended as guides to decision making and are the author's opinion derived from subgroup analyses of published trials and other sources of risk data. They do not necessarily align exactly with practice guidelines and are subject to modification as new clinical research dictates in the future.

† Induced ventricular tachycardia (VT) refers to VT induced by programmed electrical stimulation.

(Tabell 1. Fra Myerburg RJ. *N Engl J Med.* 2008;359:2245-53.)

rende VT, antall VES per time, fragmentert QRS i tillegg til invasive undersøkelser som programmert stimulering i elektrofysiologisk studie. Ekkokardiografisk har man i tillegg til EF angitt venstre ventrikkels endediastoliske volum (LVEDV) som risikofaktor. Dessverre er status uforandret. Camm konkluderte med at det per i dag ikke er noen metode alene som kan predikere plutselig død. Risikostratifikeringen av plutselig hjertedød er et ubesvart medisinsk behov. Kombinasjoner av risiko-prediktorer er utilstrekkelig undersøkt. Også om man bruker en kombinasjon av metoder, er prediksjonsverdien utilstrekkelig, noe som illustreres av tabell 1. Tilleggsundersøkelser til EF er på sitt beste antakelig et bidrag til risikostratifikeringen. For å også inkludere den store massen av plutselig død i fremtidige studier kreves meget store datasett.

Kommentar: Risikomarkører for arytmi har kommet og gått. Dessverre var konklusjonen også i år at det er lang vei til fasit.

Risiko for plutselig hjertedød hos pasienter med arvelige arytmogene kardiomyopati

En egen sesjon var satt av til risikostratifikering for arytmi og ICD-indikasjon ved de arvelige arytmysykdommene. Michael Gollob, Ottawa, Canada, redegjorte for risiko ved CPVT (katekolaminerg polymorf ventrikkel-

takykardi). Dette er en autosomal dominant arvelig sykdom med høy risiko for utvikling av ventrikulære arytmier ved adrenerg stimulus. Vanlig er debut i barne- og ungdomsårene med anstrengelsesrelaterte synkoper og plutselig død. Hvile-EKG og billedundersøkelser er normale, noe som gjør diagnosen vanskelig. Beste undersøkelsesmetode er arbeids-EKG der man som oftest får utløst hyppige VES, bigemini og i mest alvorlige tilfeller (bidireksjonal) VT. Arytmiene oppstår vanligvis ved en bestemt pulsfrekvens (mellom 120 og 150) og er reproducerbare. Behandlingen består av høydose betablokkade og beste betablokker antas å være den uselektive betablokkeren nadolol. Betablokkeren bør gis to ganger i døgn og behandlingseffekten undersøkes med repeterte arbeids-EKG. Tilleggsmedikasjon er forsøkt med verapamil og flekainid uten at resultatene er sikkert konklusive. ICD-indikasjon foreligger ved overlevd hjertestans og ved hendelser på tross av medisinsk behandling. ICD-behandlingen er ikke ukomplisert. Pasientene er unge, og feilaktige ICD-sjokk er relativt vanlige. Et feilaktig sjokk fra ICD-en utløser adrenerg stimulus hos pasienten og kan føre til arytmistorm med fatale konsekvenser. Ved hyppige sjokk fra ICD kan det være aktuelt med sympatektomi.

Kommentar: Årets presentasjon av indikasjoner for ICD hos denne pasientgruppen var mindre aggressiv enn man har hørt tidligere. Erfaring med disse pasienter viser at det er flere komplikasjoner i forbindelse med

ICD enn hos "tradisjonelle" ICD-pasienter. Dette er dels på grunn av den unge populasjonen, men fremfor alt på grunn av sykdommens natur.

ARVC (Arytmogen høyre ventrikkelkardiomyopati)

Frank Marcus, University of Arizona, Tucson, USA, er medlem av arbeidsgruppen som utgir de nye retningslinjene for ARVC-diagnostisering. Planlagt publisering er april 2010 i *Circulation*. Spørsmålet han stilte under presentasjonen, var "Hvorfor risikostratifisere ARVC-pasienten? Skal ikke alle ha ICD?". Han besvarte selv spørsmålet med "nei". Det er ikke indikasjon for ICD hos asymptotiske ARVC-pasienter eller hos dem som kun har palpitasjoner og VES. Hos ARVC-pasienter som har fått ICD på primær indikasjon er ICD-sjokkraten dobbelt så høy som antall hendelser hos ARVC-pasienter uten ICD. Dette mente Marcus var et tegn på overestimeringen av hendelser i ICD-populasjonen og at arytmiene ofte er vel tolerert og spontanlimerende. De fleste ARVC-pasienter er unge og har bevart venstre ventrikkelfunksjon. De tåler derfor både relativt rask og vedvarende VT. De strukturelle forandringene i høyre ventrikkel ved denne sykdom gir også spesielle komplikasjoner i forbindelse med ICD-implantasjon.

Risiko for arythmi og plutselig død, og derfor ICD-indikasjon, bør vurderes ved følgende:

- Alvorlig høyre ventrikkelsvikt (RV EF < 45 %)
- Venstre ventrikkelsvikt (EF < 55 %)
- VT > 240 slag/minutt
- VF ved programmert stimulering (OBS: utløst VT var ikke prediktor for hendelser i et større ARVC-materiale)

ICD er ikke indisert hos:

- Asymptomatiske mutasjonsbærere
- Pasienter som ikke oppfyller spesialgruppens diagnostiske kriterier for ARVC og der programmert stimulering ikke utløser VT/VF.

Unntak er pasienter med mutasjon i transmembran-genet (TMEM43). Hos dem er det ICD-indikasjon også hos så langt asymptotiske mutasjonsbærere på grunn av et ofte malignt forløp

Videre kommenterte Marcus overestimeringen av ARVC-diagnosen ved MR-diagnostikk.

Kommentar: ARVC-pasienter er ikke som "tradisjonelle" ICD-pasienter. Både indikasjonsstilling, ICD-programmering og komplikasjoner er annerledes og må vurderes spesielt. ■

ENKLERE BEHANDLINGSOPPLEGG FOR PASIENTER MED PERMANENT ATRIEFLIMMER OG FOR PASIENTER MED DIABETES MELLITUS TYPE 2

Jan Hysing, Medisinsk avdeling, Sykehuset Telemark

Mindre enn halvparten av de internasjonale retningslinjene for behandling av kardiovaskulære lidelser bygger på store randomiserte undersøkelser med gruppe 1A-anbefalinger. De fleste retningslinjer bygger på såkalte "expert opinion" og er altså en form for kvalifisert synsing. Selv der hvor studier foreligger kan det ha vært tilfeldigheter som utgjorde at de fikk sin spesielle design. Således må man som kliniker

regne med å få seg stadige overraskelser i det terapeutiske anbefalinger som vi finner både logiske og godt funderte endres med økende viten fra nye studier. På ACC i Altanta 2010 ble det presentert 3 studier (RACE II, ACCORD intensive blood-pressure control og ACCORD statin pluss fibrat) som peker mot enklere behandlingsregimer for pasienter med

permanent atrieflimmer og for pasienter med diabetes mellitus type 2.

RACE II

Bakgrunnen for RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) er data fra AFFIRM og RACE I som begge viser at ved behandling av permanent atrieflimmer, i et populasjonssegment 65 år og oppover, så vil frekvensmodulasjon kombinert med antikoagulasjon gi like gode resultater som forsøk på å holde pasientene i sinusrytme med stadige elektrokonverteringer eller ved antiarytmiske medikamenter. Dagens retningslinjer som bygger på AFFIRM-studien, anbefaler et restriktivt regime hvor hjertefrekvensen i hvile skal holdes under 85 slag i minuttet. Under fysisk aktivitet vil frekvensen stige, men dagens retningslinjer anbefaler at pasientene behandles medikamentelt slik at pulsen under moderat fysisk aktivitet ikke går høyere enn 110. Dagens strikte regime ble i RACE II-studien etter prospektivt randomisert design sammenlignet med et enklere behandlingsregime hvor det eneste kravet til frekvenskontroll for denne gruppen var at pasienten ved kontrollbesøkene hos lege skulle ha en puls i hvile (dokumentert ut fra et EKG-opptak) som var lavere enn 110. Hypotesen var at et mindre strengt regime enn AFFIRM skulle være like bra for pasientene.

Studiedesign og metode

I denne multisenterstudien ble 614 pasienter med permanent atrieflimmer randomisert til enten et strikt behandlingsregime (n=303) hvor hvilepuls skulle være under 80 og pulsen ved moderat fysisk aktivitet skulle være under 110, eller de ble randomisert til et mer liberalt regime (n=311) hvor hvilepuls dokumentert ved EKG-kontroller skulle være under 110. Gjennomsnittsalderen på pasientene var 68 år. Frekvensmodulasjon ble oppnådd ved bruk av betablokker, kalsiumantagonister og digoxin. Antikoagulasjon med warfarin var gjennomført hos 99 % av pasientene. Studien var designet etter en "non-inferiority"-design for å vise likhet mellom behandlingsregimene.

Resultater

Tellende endepunkt i studien var satt sammen av: død av kardiovaskulær årsak, systemisk embolisme, hospitalisering for hjertesvikt eller slag, større blødninger, livstruende arytmier, eller implantasjon av ICD eller pacemaker. Det ble til sammen 43 tellende endepunkt i gruppen

for strikt frekvenskontroll, og 38 i gruppen for liberal frekvenskontroll. Det store flertallet av hendelsene var knyttet til død, hjertesvikt og blødning som i begge regimegruppene utgjorde 35 endepunkt hver.

Konklusjoner og kommentar

Det konkluderes med at de to behandlingsregimene er likeverdige. For pasient og kliniker vil det liberale regimet likevel være det enkleste og det man i framtiden nok vil foretrekke. Studien er allerede publisert i *New England Journal of Medicine* 2010; 362:1363-73.

ACCORD-studiene

Diabetes mellitus er en betydelig risikofaktor for kardiovaskulær og cerebrovaskulær sykdom. Dersom pasienten i tillegg til diabetes har hypertoni og forhøyede lipider potensierer risikofaktorene hverandre og risikoen for hjerteinfarkt eller hjerneslag stiger eksponentielt.

På bakgrunn av dette forhold anbefaler dagens retningslinjer at HbA1c senkes til under 6,5. Retningslinjene anbefaler aggressiv behandling av høyt blodtrykk slik at blodtrykksverdiene kommer lavere enn 140/90, og det anbefales videre at en eventuelt også senker høye verdier av triglyserider.

At risikoen for kardiovaskulær og cerebrovaskulær sykdom er lavere hos diabetikere med HbA1c under 6,5, er det liten tvil om. Derimot ser det ikke ut til å være likegyldig hvordan en regulerer blodsukkeret ned. Studieprogrammet "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes", forkortet ACCORD-studien, er et stort multisenter studieprogram som inkluderte 10251 pasienter som ble randomisert til aggressiv senkning av blodsukker med HbA1C under 6,0 eller mer vanlig diabetesbehandling med HbA1c på 7,0 til 7,9. Resultatene fra hovedstudien ble publisert i 2008 og ga ikke støtte for aggressiv medikamentell behandling av diabetes type 2 som var brukt i studien.

Så langt har ingen dokumentert nytten av aggressiv blodtrykksbehandling eller intervensjon mot moderat forhøyede triglyserider i denne pasientgruppen. I håp om å kunne dokumentere anbefalingene i retningslinjene har man i ACCORD-programmet laget substudier for blodtrykk og lipider.

På ACC10 i Atlanta ble det presentert to substudier til ACCORD: "ACCORD intensive blood-pressure control" og "ACCORD statin pluss fibrat".

I "ACCORD intensive blood-pressure control" ble 4733 av studiens hypertonikere etter faktorielt design randomisert til aggressiv senkning av systolisk blodtrykk til verdier lavere enn 120 versus standard behandling som anbefaler reduksjon av systolisk blodtrykk til verdier lavere enn 140. Det lyktes også å få senket blodtrykket hos disse pasientene slik at systolisk blodtrykk i gruppen for aggressiv behandling etter 1 år var 119,3 mens det i gruppen for konvensjonell behandling var 133,5. Pasientene ble fulgt i 4 til 8 år. Primære endepunkt var hjerteinfarkt, hjerneslag eller kardiovaskulær død. Ved studiens avslutning var det 208 endepunkt i gruppen for intensiv blodtryksreduksjon og 237 endepunkt i gruppen for standard behandling. Den observerte relative forskjellen var 10,5 % med $p = 0,2$ og således var forskjellen ikke statistisk signifikant. Studien dokumenterer således ingen støtte for anbefalingen om å senke blodtrykket hos type-2 diabetikere til lavere verdier enn det som anbefales generelt.

Parallelt med "ACCORD intensive blood-pressure control" gikk en annen substudie "ACCORD statin pluss fibrat"

hvor 5518 pasienter dobbelt blindt ble satt på behandling med fenofibrat eller placebo i tillegg til standard simvastatin-behandling. Fenofibrat senker triglyserider og øker HDL, noe en også observerte i denne studien, mens LDL her forble uendret. Også i denne studien ble pasientene fulgt i 4-8 år. Den gjennomsnittlige verdien av fastende triglyserider var 1 år etter studiestart redusert med 20 % relatert til placebo. Primære endepunkt var også her hjerteinfarkt, hjerneslag eller kardiovaskulær død. Ved studiens avslutning var det her 291 endepunkt i den fenofibratbehandlede gruppen, og 310 endepunkt i placebogruppen. P-verdien her var 0,32 og derfor heller ikke statistisk signifikant.

Multifarmasi og manglende compliance er en stor utfordring ved behandling av type 2-diabetikere. I den utfordrende oppgaven det er å velge de riktige tiltak som bør vektlegges for denne risikogruppen kan det være verdt å ta med seg informasjon om hvilke tiltak som ikke synes å gi den ønskede effekt. Begge substudiene fra ACCORD er allerede publisert i *New England Journal of Medicine* i mars 2010. ■

ET UTVALG AV INVASIVE STUDIER PRESENTERT SOM "LATE BREAKING TRIALS"

Ole Geir Solberg, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

En rekke studier ble presentert, men stort sett var det oppfølgingsdata fra tidligere publiserte studier og ingen virkelige gjennombrudd. Mest oppmerksomhet vakte presentasjon av 3 års data fra den danske DEDICATION-studien.

DEDICATION

Studien ble opprinnelig publisert i *Circulation* i 2008 (118:1155). 626 STEMI-pasienter ble innen 12 timer etter symptomdebut randomisert til enten metallstent (BMS) eller medikamentfrigjørende stent (DES) og med eller uten distal proteksjon. Studien ble designet for å vurdere om DES gir redusert neointimaproliferasjon i infarkt-relatert lesjon. I tillegg ville man avklare om beskyttelse av mikrosirkulasjonen bedret prognose. Primært

endepunkt var "late lumen loss", sekundære endepunkter var alvorlig kardial hendelse (MACE), restenose, "target lesion revascularization" (TLR) og target vessel revascularization" (TVR). Studien viste at DES var bedre med tanke på primært endepunkt, MACE og TLR. Imidlertid var det en trend i retning av økt totaldødelighet og kardial død i DES-gruppen. Av den grunn ble observasjonstiden utvidet.

Resultater: 573 pasienter var analysert. DES var signifikant bedre enn BMS med hensyn til MACE, TVR og TLR. Totaldødelighet ved DES var 10,5 % mot BMS 6,4 % ($p=0,084$). Kardial død ved DES var 6,1 % mot BMS 1,9 % ($p=0,013$). Det var ingen økt forekomst av stenttromboser.

Kommentar: Den økte dødeligheten i pasienter som fikk DES, er vanskelig å forklare og samsvarer ikke med andre større studier. Studien er liten og ikke designet for å påvise forskjeller i klinisk resultat. 10 pasienter i DES-gruppen utviklet kardiogent sjokk eller progressive hjertesvikt mot bare 2 i BMS-gruppen, noe som støtter mistanken om det må ha vært en skjevhet i gruppene ved randomisering. En nærmere analyse av dødsårsak bør derfor være på sin plass.

ISAR-TEST-2

Dette var en sammenligning mellom dual-DES (polymerfri sirolimus + probucol stent) mot vanlig DES: Cypher® (permanent polymer sirolimus) og Endeavor® (permanent polymer zotarolimus) stenter. Probucol er lipofilt, antioksyderende og forsterker frigjøring av sirolimus. Det var 2 års oppfølging med tanke på sikkerhet (død, infarkt, stenttrombose) og effektivitet (TLR og restenose). Ca 1000 pasienter ble randomisert med ca. 330 i hver gruppe. Studien ble opprinnelig publisert i *European Heart Journal* 2009 (30:923).

Resultater: Man fant ingen signifikante forskjeller når det gjelder sikkerhet. Dual DES og Endeavor® var signifikant bedre enn Cypher® mht. til utviklingen av restenose og TLR mellom første og andre året. I ett-års-dataene var TLR og restenose signifikant lavere i dual-DES gruppen sammenlignet med Endeavor, men ikke sammenlignet med Cypher.

Kommentar: Dual-DES kan på sikt være et fremskritt, men må sammenlignes med andre typer DES. "Head-to-head"-sammenligning mellom Cypher® og Xience®/Promus® (everolimus-frigjørende) gjøres i EXCELLENT-studien der ca. 1400 pasienter blir inkludert, og kan gi indirekte pekepinn på effekten av dual-DES.

PLATO-CABG

Dette er en retrospektiv, predefinert subanalyse av PLATO-studien der man sammenlignet effektivitet og sikkerhet av ticagrelor mot klopidogrel hos pasienter som ble bypassoperert innen 7 dager etter siste medikamentinntak. Klopidogrel skulle seponeres minst 5 dager før og ticagrelor 24-72 timer før kirurgi. Primært endepunkt for effektivitet var kardiovaskulær død + infarkt + slag. Sikkerhetsendepunkt var blødning (major bleeding). Det var ca. 630 pasienter i hver gruppe. Oppfølgingen var ett år.

Resultat: Effektivitetsendepunkt gikk i favør av ticagrelor, men ikke signifikant. Imidlertid var det signifikant redusert hjerte- og totaldødelighet i ticagrelorgruppen (henholdsvis 4 % mot 7,5 % og 4,6 % mot 9,2 %). Overraskende nok var det ingen signifikante forskjeller i blødninger eller transfusjoner mellom gruppene.

Kommentar: Ticagrelor kan bli et godt alternativ til klopidogrel hos pasienter som skal opereres innen kort tid, men ikke som forventet pga. redusert blødningstendens. Årsaken til den reduserte dødeligheten må avklares nærmere og det vil være nødvendig med prospektive, randomiserte studier for å bekrefte funnene.

SORT-OUT III (Lancet 2010; 375: 1090-99)

Dette er en dansk studie som sammenligner zotarolimus- (Endeavor®) og sirolimus- (Cypher®) frigjørende stenter. Primært endepunkt er det sammensatte MACE. Ca. 2300 pasienter ble inkludert med komplett 18 mnd. oppfølging hos 2200. Indikasjon for PCI var stabil angina hos drøyt 50 % av pasientene, resterende hovedsakelig akutt koronarsyndrom.

Resultat: Zotarolimusstenten var signifikant inferior med MACE 9,7 % mot 4,5 % ($p < 0,0001$). Forskjellen drives hovedsakelig av redusert behov for fornyet revaskularisering i sirolimusgruppen.

Kommentar: Studien er drevet av kliniske endepunkter og derfor metodologisk interessant og ligner slik sett på den pågående norske NORSTENT-studien. Resultatet vil neppe påvirke stentbruk i Norge.

PASSION - 5 års oppfølgingsdata

PASSION-studien inkluderte 619 STEMI-pasienter som ble randomiserte til enten paclitaxel- frigjørende stent (Taxus®) eller BMS. Ett-års-data er tidligere publisert (*N Engl J Med* 2006;355:1105-13) og viste en ikke-signifikant trend i favør av paclitaxel-frigjørende stent. Fem års oppfølgingsdata var tilgjengelig hos over 95 % av pasientene.

Resultater: Det var ingen signifikante forskjeller i MACE eller stenttromboser, men det var en trend i retning av redusert MACE og flere stenttromboser, inkludert meget sene, i gruppen som fikk paclitaxel-frigjørende stent.

Kommentar: Medikamentfrigjørende stenter er trygge også i en STEMI-populasjon,

men faren for meget sene stenttromboser må tas med i vurderingen ved valg av stenttype.

REAL-LATE OG ZEST-LATE

Med tanke på å undersøke hvor lenge dobbel platehemming bør vare, ble disse to studiene slått sammen og analysert med tanke på infarkt og hjertedød senere enn 12 mnd. (*N Engl J Med* 2010;362:1374-82). 2701 pasienter som hadde fått medikamentstent og ikke hadde MACE og alvorlig blødning etter 12 mnd. observasjon ble sammenlignet med tanke på om det var forskjell mellom dobbel platehemming (klopidogrel/ASA) og monoterapi med ASA. Primært endepunkt var infarkt og kardial død.

Resultater: Primært endepunkt ble oppnådd hos 1,8 % i dobbel platehemmer-

gruppen mot 1,2 % i ASA alene-gruppen ($p = 0,17$). Det var i denne høyst selekterte gruppen ikke gevinst av dobbel platehemming utover 12 mnd.

Kommentar: Analysen er fra to ulike studier; en studie av 3 ulike medikamentfrie gjørende stenter og den andre et DES-register. Pasienter uten hendelser første år var selektert, det var færre hendelser enn forventet og en viss grad av overkryssning. Relativt få infarktpasienter var inkludert (4 % STEMI, 21 % NSTEMI) og cilastozol (fosfodiesterasehemmer) var brukt av pasienter i begge grupper. Studien bidrar pga. disse forhold i liten grad til å besvare spørsmålet om varigheten av dobbel platehemming ved DES-bruk (se lederartikkelen som kommenterer studien). ■

BILLEDDIAGNOSTIKK I UTFORDRENDE PASIENTGRUPPER. VURDERING AV VIABILITET.

Bjørnar Grenne, Medisinsk avdeling, Sykehuset Sørlandet, Arendal

”Challenging Patient Populations - How to Apply Cardiac Imaging Effectively”

Thomas Marwick og Patricia A. Pellikka ledet denne interessante sesjonen. Jennifer H. Mieres startet med et innlegg om billeddiagnostikk for diagnostisk og prognostisk vurdering hos kvinner. I tillegg til at symptomvurderingen hos kvinner er vanskeligere enn hos menn, er det flere faktorer som gjør tradisjonell risikovurdering med arbeids-EKG mer krevende. Kvinner har blant annet (i de yngre aldersgruppene) lavere prevalens av koronarsykdom og forekomsten av falske positive undersøkelser blir høyere. I tillegg er det en større andel av undersøkelsene der man ikke oppnår ønsket hjertefrekvens hos kvinner. Meres anbefalte likevel at tradisjonelt arbeids-EKG skal være førstevalget for iskemiagnostikk hos de fleste kvinner. Blant kvinner med forventet lav arbeidskapasitet (<5 METS), og særlig i aldersgruppen >65 år, er nytten av arbeids-EKG svært begrenset, og

man må vurdere annen iskemi-diagnostikk, for eksempel dobutamin stress-ekkokardiografi eller myokard-scintigrafi/SPECT.

Gary V. Heller tok for seg bruk av billeddiagnostikk for påvisning av koronarsykdom hos asymptotiske pasienter med type-2 diabetes. Prevalensen av koronarsykdom er ca. 10 % i denne populasjonen. Ulike modaliteter ble diskutert, men Hellers konklusjon var at rutinemessig iskemiagnostikk ikke har noen plass hos disse pasientene. Som i befolkningen for øvrig er iskemiagnostikk aktuelt kun ved kliniske symptomer. Tradisjonelt arbeids-EKG er forbundet med usikkerhet i denne gruppen, og det skal være lav terskel for supplerende undersøkelser med stress-ekkokardiografi eller SPECT.

Abdou A. Elhendy holdt foredrag om noninvasiv testing for koronarsykdom hos pasienter med sykkelig fedme (BMI ≥ 40). Det er en rekke problemer knyttet til iskemiagnostikk i denne pasientgruppen, der brystsmerter av både koronar og ikke-koronar årsak er vanlig. Ordinær klinisk undersøkelse, inklu-

dert auskultasjon, vil ofte være suboptimal. Ulike avvik i hvile-EKG er vanlig og har ofte usikker klinisk betydning. Arbeidskapasiteten er i mange tilfeller redusert slik at tradisjonelt arbeid-EKG blir usikkert. For enkelte undersøkelser vil man kunne møte begrensninger for hva undersøkelsesbenkene tåler, eller plassbegrensninger. For flere av undersøkelsesmodalitetene vil bilde kvaliteten reduseres når torsodiameteren øker. Som en følge av dette vil særlig spesifisiteten ved undersøkelsen reduseres, noe som medfører overforbruk av koronar angiografi i denne gruppen. Elhendy beskrev stress-ekkokardiografi som den mest aktuelle iskemiundersøkelsen, og hos et stort antall (ca. 70 %) vil man ha god nytte av å benytte ultralydkontrast for bedre fremstilling av endokard.

Daniel S. Berman omtalte videre diagnostikk hos asymptomatiske pasienter med forhøyet koronar kalsium-score. Det er særlig pasienter med kalsium-score >400 som har økt risiko for koronare hendelser. Berman presiserte viktigheten av god medikamentell behandling hos disse pasientene og at videre iskemiagnostikk skal være symptomdrevet. Arbeids-EKG vil være førstevalg.

“Myocardial Viability: What Is the Best Imaging Modality?”

Viabilitetsvurdering etter hjerteinfarkt var fokus i flere sesjoner. Hensikten med å vurdere hvorvidt myokard er viabelt eller nekrotisk er å avgjøre om pasienten vil ha nytte av revaskularisering, i form av bedring i hjertefunksjon eller bedret overlevelse. Viabilitetsvurderinger er særlig nyttig hos pasienter med moderat eller betydelig redusert venstre ventrik-

kelfunksjon etter hjerteinfarkt og der man påviser 1-/2-karsykdom ved angiografi, og hos pasienter med 3-karsykdom der risikoen ved intervensjon vurderes som høy.

Rob S. B. Beanlands presenterte PET som anses som gullstandard for viabilitetsvurdering. Det har skjedd en rask utvikling i bruk av PET internasjonalt. Framskrittene går blant annet på vesentlig kortere undersøkelsestid. Imidlertid er metoden fortsatt lite klinisk tilgjengelig.

Christopher L. Hansen holdt et innlegg om SPECT. På samme måte som PET måler SPECT myokardmetabolismen direkte. Metoden har kliniske fordeler, særlig når det gjelder tilgjengelighet. Viktige ulemper er forholdsvis dårlig oppløsning og hyppig forekommende artefakter. Særlig er vurderingen knyttet til usikkerhet ved store defekter og dårlig myokardfunksjon.

Ekkokardiografi er dokumentert ved viabilitetsvurderinger og ble presentert av Roxy Senior. Det er hovedsakelig stress-ekkokardiografi som benyttes, men han presiserte også nytten av konvensjonell gråtoneavbildning. Det er særlig veggtykkelse <6 mm som er assosiert med nekrose, og gjør viabelt myokard usannsynlig.

Eike Nagel omtalte MR som benyttes i stadig større utstrekning. MR er på grunn av høy spatial oppløsning særlig nyttig ved subendokardiell skade. Lavdose dobutamin stress-MR er en metode som er på vei inn, og vurdering av myokardperfusjon ved bruk av MR er også lovende.

Viabilitetsdiagnostikk ved hjelp av CT ble presentert av Jamshid Maddahi. Kontrastopptak kan benyttes ved CT på samme måte som for MR. Metoden er lovende, men bør foreløpig begrenses til kliniske studier. ■

VURDERING AV KORONARSYKDOM HOS KVINNER

Sebastian Imre Sarvari, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Betydningen av arbeids-EKG (AEKG)

(Bernard R. Chaitman, Sant Louis, USA)

Initial utredning av kvinner med mistenkt koronararteriesykdom inkluderer arbeids-EKG (AEKG), hvor AEKG-data som maksimum oppnådd belastning, hjertefrekvens og blodtrykkforandringer bør integreres for å optimalisere prognostisk nøyaktighet.

Lav belastningskapasitet, forsinket hjertefrekvensfall og ikke-oppnådd forventet maksimal hjertefrekvens er viktigere prediktorer av utfall enn belastningsindusert EKG-forandringer over et bredt spektrum av pretest sannsynligheter.

Sensitiviteten av AEKG øker parallelt med utbredelsen av koronarsykdom (CAD). Sensitiviteten av AEKG ved 1-kar sykdom er 48 %, ved 2-kar sykdom 68 % og ved 3-kar sykdom 82 %.

Myokardscintigrafi med stress-belastning (SPECT)

(Jennifer H. Mieres, New York, USA)

Diagnostisk nøyaktighet av SPECT hos kvinner i 2010 er sensitivitet på 85-90 % og spesifisitet på (ikke justert) 65-70 %. Metoder for å øke spesifisitet til 80-90% er *EKG-gated SPECT* (EF + veggbevegelse), validert attenuasjonskorreksjon og bildeopptak i liggende posisjon. De to sistnevnte metodene er til hjelp for å øke spesifisitet hos overvektige kvinner.

SPECT er særlig nyttig hos symptomatiske kvinner med "normale" koronararterier eller ikke-obstruktiv koronar stenose da man hos disse pasienter finner økt hyppighet av hjerteinfarkt, hjerneslag og kardial mortalitet. Med SPECT kan dysfunksjon av koronarendotel, koronarreserve og mikrovaskulatur vurderes.

Studier støtter at SPECT har en viktig rolle for diagnose og risiko-stratifisering av kvinner med mistenkt koronararteriesykdom og kan predikere kardial mortalitet, kombinert død og hjerteinfarkt. I tillegg har PET en økende rolle innen evaluering av koronarreserve hos kvinner med symptomer og ikke-obstruktiv CAD.

Ny teknologi (hardware og software) hjelper til å redusere strålebelastningen.

Stress-ekkokardiografi

(Sharon M. Mulvagh, Rochester, USA)

Stress-ekkokardiografi gir unik mulighet for, ved hjelp av todimensjonale bilder og dopplervurdering, å differensiere pasienter med dyspné som anginaekvivalent fra pasienter med diastolisk dysfunksjon, pulmonal hypertensjon, valvulær hjertesykdom, perikardsykdom, kardiomyopati og sykdom i ekstrakardiale blodårer (aorta).

Fordeler med stress-ekkokardiografi er kort bildeopptakstid, ingen ioniserende stråling, mobilitet, umiddelbar tilgjengelighet av undersøkelsesresultater og lave kostnader.

Sammenlignet med SPECT har stress-ekkokardiografi lik sensitivitet, men noe høyere spesifisitet (81 %).

Nye teknologier som 3-D ekkokardiografi og kontrastperfusjonsekkokardiografi er på fremmarsj

CT og MR hos kvinner

(Padmini Varadarajan, Colton, USA)

Koronar CT-angiografi

CT-angiografi har høy sensitivitet (100 %) og spesifisitet (97 %) hos kvinner som er yngre enn 65 år. CT-angiografi hos menn yngre enn 55 år har også høy sensitivitet (100 %) og spesifisitet (88 %). CT-angiografi gir gode anatomiske detaljer av koronararterier hos kvinner yngre enn 65 år, men strålingsdosen er høy og kreftrisikoen relatert til strålingen er 3 ganger høyere hos kvinner enn hos menn.

Hjerte-MR

MR er gullstandard ved evaluering av EF og ESV, som begge er viktige prognostiske faktorer hos koronarpasienter. MR kan brukes til evaluering av iskemisk hjertesykdom med stress- og hvileperfusjon samt veggbevegelsesbestemmelse med dobutamin. Dobutamin-MR er et viktig verktøy for evaluering av arrvev og for planlegging av perkutan eller kirurgisk revaskularisering. Resultatene ved MR-perfusjonsvurdering er like gyldige hos kvinner

som hos menn. Sensitiviteten, spesifisiteten og nøyaktigheten for å detektere koronarstenose med over 50 % lumenforsnevring ble oppgitt til henholdsvis 91 %, 91 % og 91 % for kvinner og 91 %, 74 % og 88 % for menn. Oppgitt sensitivitet, spesifisitet og nøyaktighet for å detektere signifikant koronar stenose ved dobutamin-MR var 85 %, 86 % og 85 % for kvinner og 86 %, 83 %, 85 % for menn. Den diagnostiske evnen til dobutamin-MR er kjønnsuavhengig.

MR gir omfattende data om myokardial perfusjon, arrstørrelse, venstre ventrikkels størrelse og funksjon - uten strålingsbelastning.

Kvinner med koronarsykdom - "bevegelse av fokus fra obstruktiv koronarsykdom mot iskemisk hjertesykdom"

(Avsluttende kommentarer fra Noel C. Boirey, Merz, Los Angeles, USA)

Kvinner har mer ikke-forkalkede plakk, og utviklingen av forkalket eller blandet plakk er mindre sannsynlig hos kvinner enn hos

menn. Paradoksalt, kvinner har lavere frekvens av anatomisk koronararteriesykdom, men har mer symptomer og iskemi. Det er usikkert om det har med unormal koronar reaktivitet eller mikrovaskulær dysfunksjon å gjøre. Hos kvinner med iskemi, men ikke-obstruktiv koronarsykdom, kan antianginøs og antiiskemisk behandling forbedre symptomer, endotelfunksjon og livskvalitet.

Koronar hjertesykdom har ingen geografiske, kjønns- eller sosio-økonomiske grenser. Kardiovaskulær sykdom er den viktigste årsaken til mortalitet hos kvinner i den vestlige verden og er på fremmarsj i utviklingsland. Kardiovaskulær sykdom er ofte uoppdaget og underbehandlet hos kvinner. Mer forskning er nødvendig for å forbedre vår forståelse av diagnostiske forskjeller mellom kvinner og menn. ■

NORSKE ABSTRACTS PRESENTERT I ATLANTA

Myocardial Strain Reveals Biventricular Impairment in Asymptomatic Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Mutation Carriers

Kristina H. Haugaa, Sebastian I. Sarvari, Ole-Gunnar Anfinnsen, Trond P. Leren, Otto A. Smiseth, Jan P. Amlie, Thor Edvardsen, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway, Oslo, Norway

Background: Life threatening arrhythmias can occur prior to apparent ventricular dysfunction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) mutation carriers. Myocardial strain by echocardiography is a sensitive tool for assessing ventricular function. We aimed to investigate right (RV) and left ventricular (LV) function by strain in asymptomatic ARVC mutation carriers not fulfilling current ARVC criteria.

Methods: We included 14 individuals (age 38±18 years) positive for an ARVC related mutation (11 Pla-

kophilin2 and 3 Desmoplakin) diagnosed by family genetic screening. 20 healthy individuals served as control group. Strain measurements were assessed by speckle tracking echocardiography. RV strain was calculated in a 3 segment model (free wall) and LV global strain in a 16 segment model.

Results: ARVC mutation carriers had significantly reduced strain in RV compared to healthy (-24.1±4.8 % vs. -28.3±5.4 %, p=0.04). In addition, LV strain was significantly reduced in mutation carriers (-18.2±2.4% vs. -20.5±1.9 %, p<0.01). LVEF did not differ between ARVC mutation carriers and healthy (63±5 % vs. 66±6 %, p=0.20).

Conclusions: Asymptomatic ARVC mutation carriers with no signs of the disease by current diagnostic guidelines had significantly reduced biventricular function assessed by strain echocardiography although LVEF was normal. This report suggests that strain echocardiography might identify preclinical disease and could be helpful in decisions regarding preventive treatment.

Right Ventricular Mechanical Dispersion Predicts Malignant Arrhythmias in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

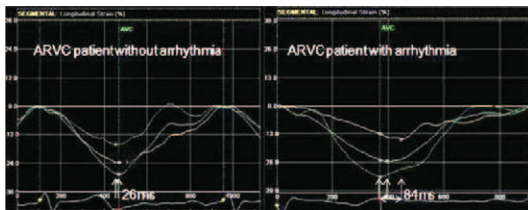
Sebastian I. Sarvari, Kristina H. Haugaa, Ole-Gunnar Anfinnsen, Otto A. Smiseth, Jan P. Amlie, Thor Edvardsen, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway

Background: Mechanical dispersion (heterogeneous contraction) can be assessed by strain echocardiography and may reflect electrical dispersion. We hypothesized that mechanical dispersion by myocardial strain can predict risk for ventricular arrhythmia in patients with ARVC.

Methods: We included 50 patients with ARVC diagnosis based on clinical criteria proposed by the European Society of Cardiology or genetic mutation criteria. ARVC related mutations (27 PKP2 & 5 DSP) were confirmed in 32 patients, 18 were mutation negative. Ventricular arrhythmia was documented in 37 patients. Strain was assessed by speckle tracking echocardiography. Contraction duration (CD) was measured as time from onset R on ECG to maximum right ventricular (RV) shortening by strain. Standard deviation (SD) of CD was calculated as a parameter of mechanical dispersion, in a 3 RV segment model.

Results: Patients with arrhythmias showed increased RV mechanical dispersion compared to those without (45 ± 33 ms vs 14 ± 9 ms, $p=0.004$). RV mechanical dispersion was a predictor of arrhythmias in a multivariate regression analysis with OR 2.7 (95% CI 1.2-6.0), $p=0.01$. RV strain was $-20 \pm 6\%$ vs $-24 \pm 5\%$, $p=0.12$. Fig. shows increased mechanical dispersion in an ARVC patient with arrhythmias.

Conclusion: RV mechanical dispersion assessed by strain was increased in ARVC patients with arrhythmias. Increased RV mechanical dispersion was a powerful predictor of ventricular arrhythmias in ARVC patients independently of RV function.



Effect of Everolimus Introduction and Calcineurin Inhibitor Reduction on Graft Vasculopathy in Heart Transplant Recipients

Satish Arora, Bertil Wennerblom, Bengt Rundqvist, Hans Eiskjær, Hans Bøtcher, Svend Aage Mortensen, Kari Saunameki, Bjørn Ekmehag, Kjell Jansson, Svein Simonsen, Einar Gude, Knut Endresen, Dag Solbu, Lars Gullestad, Oslo University Hospital Rikshospitalet, Oslo, Norway

Background: Reduced exposure to calcineurin inhibitors (CNI) following heart transplantation (HTx) is associated with improved renal function. Immunosuppressant regimes centered on everolimus, a novel proliferative signal inhibitor, have been shown to achieve this goal. However, it is uncertain whether this strategy reduces cardiac allograft vasculopathy (CAV) progression in HTx recipients and was investigated in this prospective randomized-controlled trial.

Methods: In this 12-month multicenter Scandinavian study 190 maintenance HTx recipients were randomized to everolimus with reduced CNI exposure or continue their current CNI-based immunosuppression. Both groups continued their prior usage of azathioprine (AZA) or mycophenolatemofetil (MMF). 111 patients had evaluable intravascular ultrasound examinations at baseline and 12 months and matched analysis was performed to measure change in Maximal Intimal Thickness (MIT), Percent Atheroma Volume (PAV) and Total Atheroma Volume (TAV).

Results: When considering all 111 patients, mean age 57.6 ± 10.7 years and mean time post-HTx 69.6 ± 51.3 months, no significant difference in CAV progression was evident between everolimus and reduced CNI ($n=48$) versus standard CNI therapy group ($n=63$) ($p > 0.05$). When considering patients established on AZA ($n=39$) a significantly slower rate of CAV progression was observed amongst patients treated with everolimus as compared to standard CNI therapy [MIT 0.00 ± 0.04 mm and 0.04 ± 0.04 mm ($p < 0.01$), PAV $0.2 \pm 3.0\%$ and $2.6 \pm 2.5\%$ ($p=0.02$), TAV 0.25 ± 14.1 mm³ and 19.8 ± 20.4 mm³ ($p < 0.01$), respectively]. When considering patients receiving MMF ($n=70$) there was no significant difference in CAV progression between the two treatment groups.

Conclusions: Conversion to everolimus and reduced CNI did not significantly influence CAV development in the entire study population but a significantly reduced rate of CAV progression was evident amongst HTx recipients concurrently treated with AZA.

Diastolic Dysfunction Induced by Mild Hypothermia Alters Left Ventricular Filling in a Porcine Model

Andreas W. Espinoza, Helge Skulstad, Viesturs Kerans, Per Steinar Halvorsen, Jacob Bergsland, Jan Fredrik Bugge, Thor Edvardsen, Rikshospitalet Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Introduction. Hypothermia is used for neuroprotection in patients after cardiac arrest. However, therapeutic hypothermia at 33° C also affects myocardial function. To elucidate these effects we studied myocardial function during hypothermia in a porcine model, with particular emphasis on diastolic dysfunction.

Methods: 8 anesthetized open chest pigs were cooled from baseline (38° C) to hypothermia (33° C). With a micromanometer in the left ventricle (LV), peak systolic (LVP) and end-diastolic pressure (EDP) was measured, and LV dP/dt was calculated. Systolic duration was measured from R on ECG to dP/dtmin, and isovolumic relaxation time (IVRt) from dP/dtmin to mitral valve opening. Time constant of LV relaxation (δ) was calculated in IVRt. Transmitral flow velocities (early diastolic flow = E; atrial flow = A) were measured by 2D echo/Doppler. Measurements were made at 38° and 33° C, and results are given as mean \pm SD. Comparisons were made by paired t-test, $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Heart rate decreased from 38° to 33° C, 93 ± 11 to 80 ± 11 beats per minute ($p < 0.05$). LVP decreased (78 ± 6 to 70 ± 12 mmHg, $p < 0.05$), while EDP did not change. Systolic duration increased at 33° C (0.33 ± 0.02 to 0.46 ± 0.04 s, $p < 0.05$), while diastolic duration decreased (0.30 ± 0.06 to 0.27 ± 0.09 s, $p < 0.05$). IVRt was also prolonged at 33° (0.04 ± 0.01 to 0.07 ± 0.02 s, $p < 0.05$), resulting in a decreased filling time (0.28 ± 0.06 to 0.24 ± 0.09 s, $p < 0.05$). δ increased from 31 ± 6 to 61 ± 10 ms ($p < 0.05$). E decreased from 0.7 ± 0.1 to 0.5 ± 0.2 cm/s ($p < 0.05$), while A did not change significantly (0.5 ± 0.1 to 0.6 ± 0.1 cm/s). The resulting E/A ratio changed from 1.2 ± 0.2 to 0.9 ± 0.3 ($p < 0.05$).

Conclusion: The prolongation of systolic duration and IVRt resulted in a significantly decreased LV diastolic filling time. Together with the slowed relaxation this may alter the diastolic properties. The reduced amplitude in early diastolic transmitral flow (E) and the inversion of E/A ratio during hypothermia support this assumption, and suggest a compromised LV filling more dependent on atrial contribution.

Increased Circulating Matrix Gla Protein in Heart Failure-Association With Functional, Hemodynamic and Neurohormonal Disease Severity

Thor Ueland, Christen P. Dahl, Lars Gullestad, Pal Aukrust, Sven Aakhus, Kaspar Broch, Cees Vermeer, Leon J. Schurgers, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

Background: Matrix gla protein (MGP) is a calcification-inhibitor and MGP-deficient mice develop extensive vascular calcification resulting in severe hemodynamic changes and early death from congestive heart failure (HF). Moreover, MGP could contribute to myocardial remodelling through "calcification-independent" mechanisms such as their effects on matrix remodelling. We hypothesized that patients with chronic HF would have dysregulated circulating MGP levels.

Methods: We investigated circulating (by enzyme immunoassay) uncarboxylated MGP (dp-ucMGP) in patients with HF and investigated associations with clinical and biochemical measures of HF as well as associations with mortality/HTx.

Results: Plasma dp-ucMGP was markedly increased in patients ($n=181$) compared to healthy controls ($n=92$) with increasing levels according to etiology (increased in ischemic disease, $p=0.004$) and functional (NYHA, $p=0.001$), hemodynamic (correlation LVEF, $r=-0.25$, $p=0.002$; WMSI, $r=0.28$, $p=0.001$), and neurohormonal disease severity (correlation NTproBNP, $r=0.40$, $p < 0.001$). Further, when investigating associations with mortality, non-survivors or patients who underwent HTx during a follow-up of 3.1 ± 1.5 (mean \pm SD) years, had increased plasma levels compared to survivors ($p=0.043$). Survival analysis revealed a significantly higher mortality/HTx rate in the highest quartile of dp-ucMGP [HR 1.85 (1.01-3.38), $p=0.045$]. The activation of MGP is highly vitamin K dependent and adjusting for the use of vitamin K antagonists in multi-variable analyses, with dpucMGP as a continuous variable, still revealed predictive information for risk estimation. However, no predictive information for the risk estimation of was observed beyond demographic, clinical and biochemical variables (LVEF, NYHA class, etiology, age, sex, previous infarction, serum creatinine, LDL cholesterol and NTproBNP).

Conclusion: Our data suggest a potential role for dp-ucMGP in the development of left ventricular dysfunction that should be further investigated.

Levels of Soluble Wnt-Inhibitors are Related to Systolic Function and Predict Outcome in Patients with Chronic Heart Failure

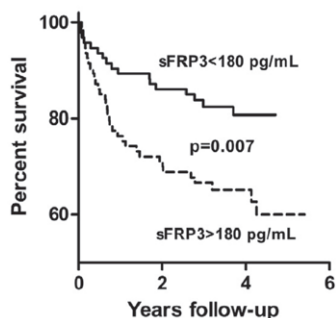
Erik T. Askevold, Christen P. Dahl, Kaspar Broch, Svend Aakhus, Arne Yndestad, Lars Gullestad, Pål Aukrust, Thor Ueland, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway, University of Oslo, Oslo, Norway

Background: Reactivation of Wnt-signalling in cardiac remodelling has been shown in experimental models. Interruption of this signaling attenuates the hypertrophic response to pressure overload. We hypothesized that serum levels of inhibitors of the Wnt-signalling pathway could provide prognostic information in patients with chronic heart failure (HF).

Methods: We included 182 patients with chronic HF in NYHA class II-IV. During a mean follow-up of 37 (± 17) months, 53 patients died or underwent heart transplantation (HTx). Soluble inhibitors of the Wnt pathway, secreted frizzled-related protein 3 (sFRP3), Wnt inhibitory factor 1 (WIF-1) and dickkopf-1 (DKK-1), were measured by ELISA technique.

Results: HF patients had elevated levels of sFRP3 and WIF-1, and decreased DKK-1 compared to controls (p-values < 0.01). Both WIF-1 and sFRP3 were positively correlated to left ventricular end diastolic volume ($r=0.269$ and $r=0.272$, $p < 0.001$ for both) and systolic volume ($r=0.212$ and $r=0.191$, $p < 0.02$ for both). WIF-1-levels were inversely correlated with ejection fraction ($r=-0.250$, $p=0.002$). Increased sFRP3 (above median 180 pg/mL) was strongly associated with increased mortality/HTx [HR 2.20 (1.23-3.94), $p=0.007$], even after multivariate analysis ($p=0.022$).

Conclusions: Serum levels of sFRP3 and WIF-1 are elevated in HF patients and are related to cardiac dimension and systolic function. High levels of sFRP3 predict a poor outcome.



High Sensitivity Troponin T Levels IN Obstructive Sleep Apnea

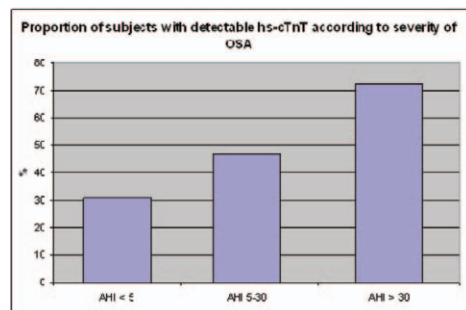
Anna Randby, Silje K Namtvedt, Gunnar Einvik, Tor-Arne Hagve, Virend K Somers, Torbjorn Omland, Akershus University Hospital, Lorenskog, Norway

Background: Obstructive Sleep Apnea (OSA) is associated with increased cardiovascular risk. Stress imposed on the myocardium by repeated severe hypoxemia during sleep may result in subclinical myocardial injury. Previous studies using 3rd generation cardiac troponin T assays (cTnT) have been unable to detect increased levels in patients with OSA. Recently, a high sensitive (hs) cTnT assay has been developed. We hypothesized that the severity of OSA, as assessed by the apnea-hypopnea index (AHI), is associated with circulating levels of hs-cTnT in the general population.

Methods: 502 subjects drawn from the general population (age range 30-65 years, 45% female) underwent in-hospital polysomnography and had blood samples drawn for hs-cTnT analysis. Oversampling of subjects classified as being at high risk of OSA was performed.

Results: Overall, hs-cTnT was detectable (> 3 ng/L) in 215 (43%) of subjects. After categorizing subjects according to apnea hypopnea index (AHI) cutoffs that correspond to no, mild/moderate and severe degrees of OSA, the proportion of subjects with detectable hs-cTnT levels increased with increasing severity of OSA (p for trend: < 0.001) (Figure). However, after adjustment for confounders (age, sex, and hypertension) the association was attenuated and no longer significant.

Conclusion: The proportion of subjects with detectable hs-cTnT is associated with OSA severity, but this association can be attributed to clustering of cardiovascular risk factors in subjects with OSA.



Evaluation of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Intestinal Carcinoid Disease -Added Value By Myocardial Strain Echocardiography and Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

Kristina H. Haugaa, Laura G. Sahakyan, D. S. Bergestuen, Helge Skulstad, Espen Thiiis-Evensen, Thor Edvardsen, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway

Background: Cardiac fibrosis is an important complication of intestinal carcinoid disease including right-sided valvular dysfunction and heart failure. Evaluation of right ventricular (RV) function in patients with carcinoid disease has focused on valvular involvement. We aimed to investigate if myocardial strain by echocardiography and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) may be useful for evaluation of RV dysfunction in patients with intestinal carcinoid disease.

Methods: We studied 89 patients with intestinal carcinoids (age 61±12 years) and 20 healthy individuals (55±15 years). Strain measurements were assessed by speckle tracking echocardiography. RV strain was calculated in a 3 segments model (free wall). Tricuspid regurgitation (TR) and TAPSE were recorded.

Results: RV strain was reduced in carcinoid patients compared to healthy (-20.6±5.0 % vs. -28.6±5.3%, p<0.001). Mild or greater TR was present in 38 patients. RV function by strain was not significantly different in patients with and without TR (-21.2±4.5 % vs. -19.9±5.4 %, ns). Carcinoid patients had reduced TAPSE compared to healthy (23±4 mm vs. 27±3 mm, p<0.001) but no difference was observed between patients with and without TR (24±4 mm vs. 23±4 mm, p=0.11).

Conclusions: RV function by myocardial strain and TAPSE was reduced in patients with intestinal carcinoid disease compared to healthy individuals independently of valvular involvement. These findings indicate that myocardial strain by echocardiography and TAPSE provide added value in the evaluation of RV dysfunction in patients with intestinal carcinoid disease.

High Sensitive Troponin T Rules Out Myocardial Infarction 2 Hours from Admission in Chest Pain Patients

Dina Melki, Suzanne Lind, Stefan Agewall, Tomas Jernberg, Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, Aker University Hospital and Oslo University, Oslo, Norway

Background: According to guidelines myocardial infarction (MI) can be ruled out if troponin (Tn) is

negative 6-12 hours from admission. New sensitive Tn assays may shorten the time to rule out MI.

Methods: A total of 233 consecutive patients admitted to CCU because of chest pain within the last 12 hours and with no ST-elevations were included. The final diagnosis was determined according to current guidelines by experts aware of the results of the Tn-methods used in clinical routine but not of the results of the tested Tn assays. Troponin T (TnT) was determined by Roche High-Sensitive Troponin T (Hs-TnT) and the standard TnT assay (4th gen.), troponin I (TnI) was determined by Beckman Coulter AccuTnI assay. For each assay the tested decision-limit was the 99th percentile in a normal population but fulfilling the requirement of a coefficient of variation <10 %.

Results: The median (25th-75th percentile) time from onset of chest pain was 5.3 (3.3-7.7) hours. One hundred and fourteen (49%) patients had a MI and another 10 (4%) had other reasons for myocardial damage. Hs-TnT had higher sensitivity than conventional Tn assays to detect MI (table) and myocardial damage. The AUC (95%CI) to detect myocardial damage was on admission 0.97 (0.95-0.99) for Hs-TnT, 0.95 (0.93-0.98) for standard TnT and 0.95 (0.91-0.98) for TnI

Diagnostic value

Biomarker	Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
On admission					
Hs-TnT	14 ng/L	97%	74%	78%	97%
Standard TnT	0.04 ug/L	80%	94%	93%	82%
Accu-TnI	0.06 ug/L	87%	93%	92%	88%
At 2 hours					
Hs-TnT	14 ng/L	99%	71%	77%	99%
Standard TnT	0.04 ug/L	88%	92%	92%	88%
Accu-TnI	0.06 ug/L	96%	90%	91%	95%

Conclusions: Using decision-limits according to recommendations, Hs-TnT is more sensitive than conventional Tn assays for early detection of myocardial damage and is able to rule out MI 2 hours from admission.

Impaired Outcome with Acute Coronary Occlusions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

Bjørnar Grenne, Christian Eek, Benthe Sjøli, Thomas Dahlslett, Michael Uchto, Per K. Hol, Helge Skulstad, Otto A. Smiseth, Thor Edvardsen, Harald Brunvand, Sørlandet Hospital, Arendal, Norway, Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway

Background: Acute coronary occlusion is a frequent finding in patients with Non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). We hypothesized that patients with NSTEMI due to acute occlusions have impaired

outcome in terms of infarct-size and left ventricular function compared to NSTEMI patients with non-occlusive lesions.

Methods: Fifty-two patients with first-time NSTEMI were included prior to coronary angiography. Medical treatment and coronary intervention was according to guidelines. All patients were examined by echocardiography 94±15 days after admittance and by contrast-enhanced magnetic resonance imaging (ceMRI) after 8±4 months. Left ventricular function was assessed as left ventricular ejection fraction (LVEF) and infarct size was measured by ceMRI.

Results: 17 patients (33%) had acute coronary occlusion at coronary angiography. There were no differences between patients with and without acute occlusions with regard to time from onset of symptoms to admittance (8±11 hours vs. 8±9 hours, p=0.84) or to coronary angiography (26±21 hours vs. 33±17 hours, p=0.19). Peak troponin T, LVEF at three months and final infarct size are given in Table 1.

Table 1 (mean±SD)

	Acute coronary occlusion	Non-occlusive disease	P value
Troponin T (µg/L)	4.4±4.4	0.8±1.0	<0.001
LVEF (%)	49±6	58±5	<0.001
Infarct size (% vol)	13±8	3±3	<0.001

Conclusion: Patients with NSTEMI due to acute coronary occlusions suffer impaired long-term left ventricular function and larger infarct-size compared to NSTEMI patients with non-occlusive lesions. This may advocate a strategy of urgent identification and revascularization in patients with acute coronary occlusions.

Patients Admitted With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and a Normal or Near Normal Coronary Angiogram Have a Favorable Prognosis: Analysis from Horizonsami Trial

Alf-Inge Larsen, Dennis WT Nilsen, Eugenia Nikolsky, Alexandra J. Lansky, Adriano Caixeta, Helen Parise, Martin Fahy, Ecaterina Criatea, Bernhard Witzenbichler, Giulio Guagliumi, Jan Z. Peruga, Bruce R. Brodie, Dariusz Dudek, Roxana Mehran, Gregg W. Stone, Stavanger University, Hospital and The University of Bergen, Bergen, Norway

Background The syndrome of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) confirmed by typical chest pain, evolving ST-segment elevation and positive

cardiac enzymes in the absence of obstructive CAD has been inadequately characterized.

Methods and Results In the HORIZONS-AMI trial, among a total of 3,602 pts with ongoing chest pain and confirmed electrocardiographic STEMI prospectively enrolled at 123 international centres, 119 pts (3.3%) had no significant stenosis (≥50%) in the epicardial coronary arteries by visual estimate including 85 pts (2.3%) with angiographically normal coronary arteries and 34 pts (0.94%) with non-obstructive CAD. Patients with absent or minimal CAD (NO-CAD) compared to pts with obstructive CAD (O-CAD) were younger, more frequently African American, less frequently were smokers, less likely to have had angina before index hospitalization, and had lower body mass index and lower baseline white blood count but higher ejection fraction. Biomarkers were subsequently elevated in 56% of these pts. Main outcomes are presented in the Table. The rates of death or reinfarction tended to be less in pts with NO-CAD at 30 days and 1 year, while the rates of revascularization, MACE and net adverse clinical events were significantly higher in the O-CAD group at 1 year.

Conclusions In the HORIZONS-AMI trial, 3.3% of the pts admitted with STEMI had non-obstructive CAD by coronary angiogram. These pts have a favourable 1-year prognosis.

Endpoints, n (%)	Patients with STEMI Normal coronary angiogram or non- obstructive CAD N=119	Obstructive CAD N=3475	P value
At 30 days			
Death	1 (0.9%)	92 (2.7%)	0.23
Cardiac death	1 (0.9%)	83 (2.4%)	0.28
Reinfarction	0 (0%)	66 (1.9%)	0.13
Stroke	1 (0.9%)	25 (0.7%)	0.87
Death or reinfarction	1 (0.9%)	148 (4.3%)	0.07
Ischemic TVR	0 (0%)	80 (2.3%)	0.05
Any revascularization	0 (0%)	119 (3.5%)	0.04
MACE*	2 (1.7%)	196 (5.7%)	0.07
Protocol defined major bleeding	5 (4.2%)	246 (7.1%)	0.24
Net adverse clinical events†	7 (6.0%)	389 (11.2%)	0.08
At 1 year			
Death	2 (2.3%)	145 (4.2%)	0.29
Cardiac death	1 (0.9%)	104 (3.0%)	0.21
Reinfarction	1 (1.5%)	137 (4.1%)	0.16
Stroke	1 (0.9%)	39 (1.2%)	0.89
Death or reinfarction	3 (3.9%)	266 (7.8%)	0.10
Ischemic TVR	0 (0%)	223 (6.7%)	0.02
Any revascularization	0 (0.0%)	329 (9.5%)	0.003
MACE*	3 (3.3%)	416 (12.1%)	0.01
Protocol defined major bleeding	5 (4.2%)	263 (7.7%)	0.20
Net adverse clinical events†	8 (7.5%)	592 (17.2%)	0.02

*Death, reinfarction, ischemic target vessel revascularization (TVR) or stroke † MACE or protocol defined non-CABG major bleeding