

TCT-KONGRESSEN (TRANSCATHETER CARDIOVASCULAR THERAPUETICS), SAN FRANCISCO, NOV. 7-11, 2011

&

AHA-KONGRESSEN (ANNUAL SCIENTIFIC SESSION OF THE AMERICAN SOCIETY OF CARDIOLOGY), ORLANDO, NOV. 12-16, 2011

TCT- og AHA-kongressene er to meget sentrale amerikanske kongresser som i år ble arrangert fortløpende med behov for 2 ukers kontinuerlig fravær for undertegnede som var lokal redaktør for *Hjerteforum* ved begge møter.

Det er *Cardiovascular Research Foundation* (CRF) som gjennom en rekke år har arrangert TCT. CRF og ACC (*American College of Cardiology*) ble enig om partnerskap i 2008. ACC er blitt en medsponsor av TCT, og CRF bidrar nå til det invasive programmet ved den årlige kongressen arrangert av ACC. De to organisasjonene har dannet en felles "Collaborative Council". TCT ble vanligvis arrangert i Washington, men har de siste årene vekslet mellom Washington og San Francisco, og dette var det andre møtet på sistnevnte sted.

Vitenskapelige bidrag var som tidligere betydelige ved begge kongresser, selv om den totale oppslutningen er synlig redusert sammenlignet med tidligere år.

Det var mye om transkateter aortaventilimplantasjon (TAVI) og en del presentasjoner om MitraClip ved årets TCT. Det var dessuten fokus på fordelene ved radialistilgang fremfor lyske, spesielt ved STEMI. Klopidoogrel-resistens er fortsatt et tema på tross av nye og mer potente ADP-reseptor-antagonister. *BRIDGE*-studien viser

at perorale ADP-reseptor-hemmere trygt kan erstattes med intravenøs cangrelor i påvente av bypasskirurgi. Nye generasjoner medikamentavgivende stenter (DES) har redusert forekomsten av sen stenttrombose betydelig. Ny stentteknologi med bioresorbable DES er på trappene, og det er blitt økende interesse for anvendelse av medikamentavgivende ballonger ved restenoser. Nye behandlingsteknikker ved kroniske koronararterie-okklusjoner fanget også stor interesse. Renal denervering ved hypertensjon var et nytt tema ved årets møte.

Ved årets AHA-kongress i Orlando ble det presentert flere studier av stor klinisk interesse. *AIDA-STEMI* sammenligner intrakoronar og intravenøs bolusdose av abciximab (ReoPro) ved primær PCI, mens *ISAR-REACT 4* ble kombinasjonen av ufraksjonert heparin og ReoPro sammenlignet med bivalirudin ved NSTEMI PCI. I *ATLAS ACS 2-TIMI 51* ble en liten dose med den nye anti-Xa-substansen rivaroksaban gitt i over 1 år til pasienter med nylig gjennomgått ACS i tillegg til dobbel platehemming, med nettogevinst på tross av mer blødningskomplikasjoner. *CPORT-E* dokumenterer at elektiv PCI er like trygt ved et senter uten kirurgisk back-up som ved et senter med bypasskirurgi-beredskap. Dette er en stor studie som bekrefter resultatene i Helse VEST-studien

som åpnet for PCI uten kirurgisk back-up i Stavanger og senere i Arendal. Innenfor lipidfeltet var det stor interesse for CETP-inhibitorer (kolesterylester transfer protein-inhibitor; evacetrapid) som øker HDL-fraksjonen, men man venter fortsatt på kliniske endepunktsstudier. AIM-HIGH evaluerte effekten av nikotinsyre, men manglet dessverre statistisk styrke.

Presentasjoner innenfor hjertesvikt og bilde-diagnostikk er også godt dekket i referatene fra AHA.

Redaksjonen i *Hjerteforum* takker referentene for deres innsats.

Dennis W.T. Nilsen
Stedlig redaktør

KATETERBASERT RENAL DENERVERING (RDN)

Pavel Hoffmann, Karinvasivt senter, Kardiologisk avdeling, Hjerte-, lunge- og karklinikken, Oslo universitetssykehus Ullevål

Bakgrunn: Renal nerveablasjon – ny behandling av resistent hypertensjon

Behandlingsresistent hypertensjon er et økende problem til tross for vårt store utvalg av blodtrykksenkende medikamenter. Nyrene deltar i regulering av blodtrykket ved mekanismer knyttet til kontroll av neurohumorale mekanismer. Sympatiske nervebaner i nyrene er vist å være et viktig bidrag til den patofysiologiske prosessen ved hypertensjon. Pasienter med essensiell hypertensjon har vanligvis økt efferent sympatisk aktivitet til nyrene og også økt sympatisk nerveaktivitet sannsynligvis modulert via afferente nervebaner fra nyrene.

Kirurgisk sympatektomi ble i 30-årene brukt som behandling ved malign hypertensjon, men etter introduksjon av antihypertensive legemidler ble metoden forlatt, ikke minst på grunn av alvorlige bivirkninger (1).

Perkutan kateter-basert renal denervering (RDN) med radiofrekvensablasjon i nyrearteriene er en ny invasiv metode for behandling av resistent hypertensjon (Symplivity™; Ardian (Medtronic)). Behandlingen har vist seg å være trygg og med få komplikasjoner. Metoden fjerner selektivt efferent og afferent renal nerveaktivitet, noe som medfører dempning av den neurale

komponenten ved hypertensjon og dermed senker blodtrykket (2,3). Metoden er ny og derfor finnes det ikke langtidsresultater, men effekten er vist å vedvare i 2 år etter behandling (5).

Renal nerveablasjon kan også ha effekt ved andre tilstander som er assosiert med økt sympatisk nerveaktivitet, som insulinresistens og det metabolske syndrom. For oversikt, se nylig lederartikkel av Oparil og medarbeidere (6).

Nyheter ved TCT 2011

Det har blitt anført tvil om dataene i *Symplivity 1-* og *Symplivity 2-*studiene (2,4) er holdbare da dokumentasjon på reduksjon av 24-timers blodtrykk er mangelfull. Ved TCT 2011 presenterte Martin W. Bergman data fra en liten registerstudie i Tyskland (*Alster Hypertension Registry*) som støtter denne bekymring. I dette register er det inkludert 36 pasienter med systolisk blodtrykk > 160 mmHg og behandlet med 3 eller flere medikamenter. Pasientene ble behandlet med RDN, 4-5 ablasjoner per side. 75 % av pasientene fikk en blodtryksreduksjon på over 10 mmHg systolisk, og 10 av pasientene kunne redusere sitt medisinnntak. Forskergruppen noterte raskere reduksjon i blodtrykk hos pasienter med kortere behandlingstid for sin hypertensjon, og man så også en trend for bedre behandlingsre-

spons hos pasienter som fikk flere enn 8 ablasjoner. Bergman rapporterte at man dessverre ikke fikk noen effekt på gjennomsnittlig systolisk blodtrykk ved 24-timers måling.

Mangelfull dokumentasjon av effekt ved 24-timers ambulant trykkmåling er en grunn til at RDN ikke er godkjent for bruk i USA.

I USA startet man i oktober 2011 *Symplicity 3*-studien (ClinicalTrials.gov: NCT01418261) som er en multisenterstudie der man skal randomisere 530 pasienter til aktiv behandling med renal denervering eller til en kontrollgruppe med uforandret medisinerings. I *Symplicity 2*-studien ble aldosteronantagonister kun brukt hos 17 % av pasientene (4). I *Symplicity 3*-studien kommer alle pasienter til å få behandling med en aldosteronantagonist, alternativt ha dokumentert intoleranse mot denne type av medisinerings. Videre skal man ha dokumentert *compliance* for medisinerings ved inklusjon til studien. Det kanskje viktigste nye eksklusjonskriteriet i *Symplicity 3* sammenlignet med *Symplicity 1*- og *2*-studiene er gjennomsnittlig 24 timers systolisk blodtrykk < 135 mmHg. Det vil si at gjennomsnittlig systolisk trykk skal overstige 135 mmHg. Dette er av betydning for å vise at inkluderte pasienter virkelig har en terapiresistent hypertensjon. Man antar at bortimot 20 % av pasienter som har høyt blodtrykk ved kontroll på legekontor, får normalisert trykk ved 24-timers måling, såkalt "white coat" hypertensjon. Det er av betydning å påvise at behandling med RDN har effekt på gjennomsnittlig blodtrykk under døgnet, ikke bare ved kontrollbesøk på legekontoret. Det noteres dog at primært endepunkt for studien er reduksjon i kontorblodtrykk etter 6 måneder. Hvis studien viser positivt resultat av RDN, kommer kontrollpasienter tilbys aktiv behandling ved avsluttet studie.

Ved TCT 2011 var det generelt meget stort interesse for renal denervering som behandling av hypertensjon, med daglige sesjoner med forskjellige varianter på temaet. Det ble dog presentert veldig lite nye resultater. De fleste presentasjoner omhandlet resultater fra *Symplicity 1*- og *2*-studiene (2,4,5), sikkerhetsaspekter ved RDN og mange mekanistiske studier med effekter på det sympatiske nervesystemet.

Ved behandling med *Symplicity*-systemet fra Medtronic har man nærmest ikke hatt komplikasjoner relatert til ablasjon i nyrearteriene. Dette ble også bekreftet ved presentasjoner fra dyrestudier, der man ikke kunne påvise noen betennelse eller annen pågående prosess i nyrearteriene etter 6 måneder.

Paul A. Sobotka viste resultat med redusert blodtrykk og en parallell reduksjon av muskelsympatikus 2,5 år etter RDN-behandling (ikke-publiserte data). Man påviste også en 50 % reduksjon i renal noradrenalin-"spillover" og plasma-renin etter 1 år.

Det ble også egnet stor plass for andre potensielle indikasjoner for RDN, så som hjertesvikt. Det ble spekulert i at sykdommer som ses som komorbiditet ved hypertensjon snarere har samme etiologi og er en følge av kronisk sympatisk aktivering. Preliminære data hos 10 individer med venstre ventrikkelhypertrofi viste reversert venstre ventrikkel-remodellering 6 måneder etter RDN, med redusert endediastolisk og endesystolisk volum og redusert myokardmasse. Andre spennende indikasjoner for RDN som ble diskutert var nyresvikt, hjertesvikt, søvnapné, dyspné, glykemisk kontroll og insulinresistens, takarytmier og polycystisk ovariesykdom.

Da potensial og fremtidstro er meget sterk, ble det selvfølgelig presentert alternative teknikker til renal denervering, for eksempel guanethidininjeksjon periadventielt i nyrearterien. Betydelig mer tiltalende metode var kateterbasert behandling med fokusert ultralyd, og en meget spennende visjon er transabdominal behandling med fokusert ultralyd. Disse teknikker var dog alle på tidlig eksperimentelt stadium. Derimot har konkurrenter med liknende teknikker som Medtronic begynt humanstudier, for eksempel St. Jude som har startet en sikkerhets- og effekt-studie på RDN.

Det er en lang rekke av nye RDN-studier underveis, også i Europa. På *ClinicalTrials.gov* er det per i dag registrert 21 pågående studier med forskjellige indikasjoner og primære endepunkter. Ved Skejby sykehus i Danmark har man startet opp en RDN-studie der man utfører en sham-operasjon i kontrollgruppen (ClinicalTrials.gov: NCT01459900).

Konklusjon

Hvis RDN viser seg å være så effektiv og med så få komplikasjoner som tidlige data antyder, kan man konkludere med at prosedyren vil kunne bidra sterkt til å redusere blodtrykk og kardiovaskulær risiko hos pasienter med behandlingsresistent hypertensjon. Med tanke på at spektret av målorgan og sykdommer der forhøyet sympatisk aktivitet kan spille en negativ rolle er så stort, kan RDN få en stor fremtidig betydning, ikke kun i behandlingen av essensiell hypertensjon, men også ved mange andre sykdommer. Metoden er likevel ny, og det foreligger fortsatt kun moderate mengder pasientdokumentasjon på effekt og varighet. Metoden oppfattes derfor som utprøvede og er helt nylig innført som et forskningsprosjekt ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Også ved Oslo universitetssykehus Ullevål innføres metoden som et forskningsprosjekt, med oppstart i januar 2012.

Referanser

1. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. *Lancet*. 1953;1:403-8.
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Bartus K, Kapelak B, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373:1275-1281.
3. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361:932-934.
4. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-1909.
5. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: Durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-917.
6. Oparil S, Narkiewicz K, Kjeldsen S & Hedner T. Editorial. Renal nerve ablation: Emerging role in therapeutics. *Blood pressure*, 2011;20:253-255.

BEHANDLING AV KRONISKE OKKLUSJONER

Christian Eek, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Til tross for mangel på nye store studier innen feltet, var "Chronic Total Occlusion" (CTO) viet mye plass på TCT 2011. Blant annet var det på kongressens første dag en sesjon kalt "Chronic Total Occlusions: Basic and Expert Techniques" som var fylt til randen fra åtte om morgenen til seks på kvelden (uten pause). I fravær av ny tung vitenskap å referere representerer det følgende undertegnede inntrykk fra multiple sesjoner, også "live cases", der CTO var et hovedtema.

CTO defineres tradisjonelt som en koronar lesjon med TIMI-blodstrøm 0 av antatt minimum 3 måneders varighet. Registerdata har vist at kroniske okklusjoner forekommer hos opptil 25-30 % av pasien-

ter med symptomgivende koronarsykdom. Det foreligger fremdeles ingen randomisert kontrollert studie som dokumenterer noe overlevelsesgevinst av å åpne kroniske okklusjoner. Studier som dokumenterer nytte - med alle muligheter for bl.a. seleksjonsbias - foreligger. Det er blant annet vist at vellykket PCI på CTO lindrer angina, bedrer venstre ventrikkelfunksjon og reduserer behovet for bypassoperasjon. Pasienter som gjennomgår vellykket PCI på CTO har også bedre overlevelse enn pasienter der prosedyren *mislykkes* i flere studier.

En eventuell overlevelsesgevinst etter PCI på CTO kan manifestere seg først etter lang tid - hvilket kan gjøre nytteverdien med hensyn på mortalitet vanskelig å doku-

mentere i studier av rimelig størrelse med noenlunde fornuftig oppfølgingsstid. Det er nærliggende å tenke at der segmentene distalt for okklusjonen er godt kolateralisert, vil nytten av PCI være liten. Dette synes dog å være tilbakevist av én studie som blant annet viser at *fractional flow-reserve* (FFR) målt distalt for okklusjonen er patologisk ($< 0,75$) hos så godt som alle pasienter som ikke har Q-infarkt i samme område. Dette betyr at selv der det foreligger synlige "store" kollateraler vil segmentene være iskemiske ved belastning. Basert på det man har av evidens i dag, skiller ikke indikasjonen for revaskularisering av CTO seg fra andre koronare lesjoner, hvilket innebærer tilfeller der pasientens symptomer (angina/dyspné) kan tilskrives koronar iskemi.

Viljen til å gå løs på vanskelige kasus med langstrakte, gamle og forkalkete lesjoner ble klart demonstrert på flere *live-case*-sesjoner. Flere kasus som ble demonstrert, omhandlet revaskularisering av native kar, ofte høyre koronararterie, hos pasienter som tidligere var ACB-operert, og der venegraft siden var gått tett. Til tross for at karsengen perifer for okklusjonen til tider ikke var imponerende, ble det lagt ned iherdig innsats for å åpne det okkluderte karet. De eneste tilfeller der forsøk på PCI blir oppfattet som kontraindisert er tilfeller der karet perifert for okklusjonen ikke visualiseres fra noen side. Det sier seg selv at blind wireføring og ballongdilatasjon da medfører stor risiko for perforasjon og tamponade.

Utstyret, og parallelt med dette teknikker, for rekanalisering av kroniske okklusjoner har gjennomgått en rivende utvikling de siste 10 år. Utviklingen er i stor grad drevet fram av japanere, som behandler pasienter med svært høy terskel for å la seg operere. Utvalget av føringskatetre, wire, ballonger og mikrokatetre er stort, og det ble understreket som viktig å være kjent med et utvalg av forskjellig utstyr slik at taktikken raskt kan endres ved problemer. Føringskatetre som gir god støtte anbefales, som for eksempel EBU, VODA og venstre Amplatzer til venstre koronararterie, og høyre eller venstre Amplatzer til høyre koronararterie. Grovere katetre (7 eller 8 Fr) brukes ofte, særlig av amerikanerne som i større grad enn europeere bruker lysketilgang. Dette gir plass til flere wire, bal-

longer til å forankre kateteret i sidegrener, eventuelt IVUS etc. God støtte er i det hele tatt essensielt. For å sitere Jeff Moses, en ledende CTO-entusiast fra New York: "Support matters - just ask my ex wife".

Tidligere ble PCI på CTO hovedsakelig utført med det som i dag vil kalles moderat stive wire, der man i hovedsak forsøkte å hele tiden holde seg i "sant lumen" til man var distalt i karet. I den senere tid har det kommet flere CTO-spesifikke wire som øker sjansen for suksess. Inntil nylig startet man ofte med en atraumatiske wire og økte så til gradvis stivere varianter. I dag anbefales ofte en raskere *step-up*-teknikk. Mange vil nå ofte begynne med en glatt myk hydrofil wire med avsmalnet tupp (Asahi Fielder XT®). Denne kan følge mikrokanaler som ikke engang er synlige angiografisk, og vil sjelden penetrere eller skade karet. Der som dette ikke lykkes, er det nå vanligere å hoppe over de mellomstive wirene og heller gå rett på stive (9-13g) ofte tynne (0,009" mot vanlig 0,014") wire (Asahi Confianza pro 12g®, Abbot Progress 140 T® eller 200T®). Dette er wire med stor penetrasjonsevne, og følgelig også risiko for å skade karet, og må brukes med varsomhet. Når en stiv wire har passert okklusjonen, skiftes det ofte til mykere vanlige "arbeidswire" over et mikrokateter, før stenting.

Man er i mindre grad enn tidligere opptatt av hele tiden å føre wire i karets sanne lumen. Flere teknikker der wiren gjennom deler av okklusjonen lengde ligger subintimalt (STAR, mini-STAR, CART etc.), brukes ofte. Det åpnes og stentes altså et nytt lumen som forbinder sant lumen proksimalt og distalt for okklusjonen. Subintimalrommet er bløtt, og det er ofte ikke vanskelig å komme distalt for okklusjonens distale del med en stiv wire. Problemet er heller å komme inn i sant lumen distalt. Japanere har i lengre tid brukt IVUS i sideårer for såkalt "guided re-entry". I dag er det utviklet eget utstyr (Stingray CTO-ballong og -wire®) som gjør styrt re-entry til sant lumen enklere. Etter det jeg kjenner til har dette utstyret foreløpig ikke vært tatt i bruk i Norge, men omtales varmt av mange amerikanere (som dog ofte har produsenten, Bridgepoint Medical, på listen over sine «disclosures» ...). Et annet spennende verktøy utviklet av samme firma

kalles Crossboss®. Dette er et mikrokateter med vekt i tuppen som spinnest rakst for hånd uten at wire ligger i karet og vil søke seg i distal retning gjennom okklusjonen. Det ble demonstrert flere tilfeller der denne kan jobbe seg gjennom lange okklusjoner på kort tid. Når dette kateteret ligger distalt for okklusjonen, brukes Stingray-ballong for å entre sant lumen.

Den mest elegante måten å åpne kroniske okklusjoner på er, etter undertegnede høyst subjektive oppfatning, ved bruk av retrograde teknikker. Her har igjen japanerne vært ledende i utviklingen. Wire føres gjennom kollateraler, det være seg septale eller epikardielle, til okklusjonens distale del. Et mikrokateter, ofte et Asahi Corsair® som

er spesialdesignet for formålet, føres over wiren, for å fasilitere skifte til andre wire for å takle selve okklusjonen. Det er utrolig hvordan tynne og slyngete kollateraler tåler å bli manipulert med uten å perforere eller revne. Til slutt kan en lang (300-330 cm) wire legges ut i aorta og snares fra motsatt koronararterie, alternativt kan denne føres direkte inn i et føringskateter. Det er lett å bli fasinert av kasus der en wire går fra pasientens høyre arm, ned høyre koronararterie, opp gjennom septaler og ut LAD for til slutt å komme ut gjennom pasientens venstre arm. Avslutningsvis, for å sitere Bill Lombardi, en annen amerikaner med et ikke ubetydelig ego: "After that, the rest is just angioplasty".

TROMBOCYTFUNKTIONSTESTER, GENTYPNING, RECEPTORBLOCKAD OCH STENTTROMBOS

Thomas Kellerth, Hjereteavdelingen, Universitetssjukhuset Ørebro

ADAPT-DES-studien: sterk koppling mellom nedsatt svar på P2Y12-receptorblockad och subakut stenttrombos.

Denna prospektiva multicenter registerstudie syftade till att studera relationen mellan nedsatt trombocythämning (hypo-responsiveness) under behandling med ASA respektive ADP-receptorblockad och stenttrombos (ST).

8575 patienter som genomgått behandling med läkemedelsstent pga. stabil kranskärslsjukdom (48 %) eller akut kranskärslsjukdom (AKS) (52 %) inkluderades. Efter 30 dagar hade 39 patienter (0,46 %) en registrerad ST ("definite" eller "probable" enligt ARC kriterierna).

Nedsatt svar på ASA visade sig inte korrelera till risk för ST. Däremot fanns en stark oberoende korrelation mellan nedsatt svar på P2Y12-receptor blockad och ST, både mätt som absolut eller relativ trombocythämning. Patienter med AKS hade ökad risk för ST. I gruppen med stabil kranskärsls-

sjukdom sågs ingen korrelation mellan nedsatt svar på P2Y12-receptorblockad och ST. Patienterna kommer att följas upp till 2 år för att studera även sena och mycket sena ST.

Kommentar: Detta är en av många studier som visar en korrelation mellan hög trombocytreaktivitet under pågående behandling med ADP-receptorhämmare och ischemiska händelser. Frekvensen händelser är dock låg och trombocytfunktionstestning ger ett lågt prediktivt värde på individnivå.

TRIGGER-PCI-studien: avslutad i förtid.

Studiens syfte var att utvärdera nyttan av ett byte från clopidogrel till prasugrel vid hög trombocytreaktivitet efter elektiv behandling med läkemedelsstent.

Planen var att inkludera 6500 patienter. En tredjedel förväntades vara "non-responders" på clopidogrel (definierades som PRU 208 mätt med Verify Now)

och denna subgrupp randomiserades till clopidogrel 75 mg eller prasugrel 10 mg.

Bara 19 % av den screenade populationen visade sig vara non-responders. Bland 236 patienter som randomiserats och följts i 6 månader såg man bara en enda klinisk händelse (en procedurrelaterad infarkt). Man såg ingen skillnad i blödningar. Ny mätning efter 180 dagar visade ett PRU > 208 hos 70,8 % i clopidogrelgruppen, jämfört med bara 5,8 % i prasugrelgruppen. På grund av den låga frekvensen händelser avslutades studien i förtid.

Kommentar: Detta var en ambitiös studie som skulle testa konceptet skraddarsydd trombocythämning. I denna population med stabil kranskärslsjukdom visade sig frekvensen clopidogrel "non-respons" vara lägre än förväntat, liksom frekvensen ischemiska händelser. Prasugrel var mer effektiv än clopidogrel att förebygga "non-respons" enligt ovanstående definition. Fler studier pågår på detta tema och de kommer förhoppningsvis att ge oss en klarare bild av värdet av skraddarsydd behandling.

RAPID-GENE-studien: första utvärderingen av ett patientnära gentest.

Studiehypotesen var att gentykning och byte till prasugrel till bärare av CYP2C19*2 skulle ge en bättre trombocythämning jämfört med standardbehandling, dvs clopidogrel.

Det finns ett starkt samband mellan CYP2C19-LOF allelen (LOF=loss-of-function) och ischemiska händelser efter PCI. 200 patienter med stabil eller instabil kranskärslsjukdom inkluderades efter PCI och randomiserades till gentykning eller standardbehandling. 23 av 102 patienter randomiserade till gentykning var bärare av CYP2C19*2, och de behandlades med prasugrel 10 mgx1, medan icke-bärare och kontrollgruppen alla fick clopidogrel 75 mgx1.

Snabbtestet (Spartan RX CYP2C19) presterade mycket bra jämfört med direkt DNA-sekvensering (sensitivitet 100%, specificitet 99,4%). Trombocythämning mättes efter 7 dagar. Alla CYP2C19*2-bärare hade en god trombocythämning på prasugrel (definierat som PRU < 234 med Verify Now), medan 30,4 % av icke-bärarna upp-

visade hög reaktivitet på clopidogrel (PRU > 234). Man såg ingen skillnad i kliniska händelser i denna lilla population.

Kommentar: Prövarna hävdar att man härmed för första gången har kunnat visa klinisk användbarhet med ett patientnära gentest. Fler studier behövs för att utvärdera klinisk nytta och kostnadseffektivitet.

Trombocytfunktionstester och gentykning: klinisk nytta eller bara forskningsverktyg?

Konceptet skraddarsydd trombocythämning har varit i fokus de senaste åren. Vid årets TCT hölls inte mindre än 3 pro-con diskussioner på detta tema.

Förespråkarna framhöll allihop de rikliga data som visar en stark korrelation mellan hög "on-treatment platelet reactivity" (HPR) och ischemiska händelser. (ref. Brar J Am Coll Cardiol 2011). ADAPT-DES som refereras ovan ligger i linje med dessa fynd. Det finns också en stark korrelation mellan LOF-alleler, påvisade vid gentykning, och kliniska händelser (ref Mega JAMA 2008). En liten studie (Bonello J Am Coll Cardiol 2008) har visat reduktion av kliniska händelser genom en strategi med stegvis ökade clopidogrel-doser baserat på trombocytaggregometri. Price från Scripps Clinic, La Jolla, USA, argumenterade för en selektiv strategi, där man bara gör trombocytfunktionstestning på AKS-patienter. En låg trombocytreaktivitet under pågående clopidogrelbehandling innebär en god prognos. Patienter med HPR under clopidogrel skulle enligt denna strategi forskrivas någon av de nyare och mer effektiva ADP-receptorblockerarna. Han menade att denna strategi skulle vara kostnadseffektiv och dessutom leda till färre blödningar. Andra faktorer som skulle kunna motivera trombocytfunktionstestning är diabetes, tidigare hjärtinfarkt, hjärtsvikt och komplexa PCI-procedurer som t ex bifurkationer, små kärl och långa stent.

Motståndarna till funktionstestning framhöll alla det faktum att den första stora studien på en skraddarsydd strategi, GRAVITAS (ref Price JAMA 2011), var negativ. Gentykning tycks ha lågt prediktivt värde; varken i CURE-, TRITON- eller PLATO-studierna såg man en interaktion mellan CYP-status och effekten av ADP-receptor-

blockerare. I en studie av Hochholzer (J Am Coll Cardiol 2010) forklarte CYP2C19*2-bærarskap bara 5 % av variationen i trombocytthämning. Hittills har ingen stor studie visat klinisk nytta med någon typ av skraddarsydd strategi. I enlighet med detta rekommenderas inte heller rutinemässig trombocytfunktionstestning eller gentypering i nuvarande amerikanska eller europeiska riktlinjer. Bhatt från Harvard Medical School, Boston, USA, menade att testerna är bra för att studera populationer men att användbarheten på individnivå är låg. Det är troligen mer relevant att låta kliniska faktorer som AKS eller diabetes bestämme valet av ADP-receptorhämmare.

Kommentar: Området kommer säkerligen att ligga i fokus de kommande åren. Pågående studier, som t ex *ARCTIC*, kommer förhoppningsvis visa om konceptet skraddarsydd trombocytthämning är kliniskt meningsfullt. En annan strategi, som är tillgänglig redan idag, är givetvis att överge clopidogrel och istället förskriva någon av de nya och mer effektiva ADP-receptorblockerarna.

Referenser

- Brar SS et al. Impact of platelet reactivity in clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1945-54
- Mega JL et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. *JAMA* 2010; 304:1821-1830
- Bonello L et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1404-11
- Price MJ et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305:1097-1105
- Hochholzer W et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2427-34

MEDIKAMENTAVGIVENDE STENTER

Vernon Bonarjee, Kardiologisk avdeling, Stavanger Universitetssjukehus

Presentasjoner om medikamentavgivende stenter (DES) på TCT 2011 viser at det for tiden er større fokus på polymer-problematikken enn selve medikamentet eller stentdesign. Polymeren i DES kan forårsake inflammasjon og hindre tilheling. Polymeren er derfor mulig årsak til sen stenttrombose som har vært et problem etter DES-implantasjon.

Thomas Ischinger (Kardiologie im Zentrum, München, Tyskland) presenterte 4 års oppfølgingsdata fra *LEADERS* studien ved et kveldssymposium. I denne studien ble den biolimus-frigjørende Biomatrix Flex-stenten (BES) sammenlignet med den velkjente førstegenerasjons sirolimus-frigjørende Cypher-stenten (SES). Biomatrix Flex har en biologisk nedbrytbar polymer

som sitter på yttersiden av stenten (abluminal surface). Den omdannes til vann og CO₂ i løpet av 6-9 måneder. I studien ble 857 pasienter (1257 lesjoner) randomisert til BES og 850 pasienter (1215 lesjoner) til SES i perioden november 2006 til mai 2007. Studien var designet for å vise likeverdighet, "non-inferiority", og primær endepunkt var en kombinasjon av hjertedød, hjerteinfarkt og klinisk indisert "Target Vessel Revascularisering" (TVR). Etter 4 år var antall endepunkter 160 (18,7 %) for BES versus 192 (22,6 %) for SES; risikoratio (RR) 0,81, 95 % KI 0,66-1,00, p < 0,0001 for non-inferioritet og p=0,050 for superioritet. RR for sikker stent trombose (ST) var 0,62 (0,35-1,08, p=0,09), hovedsakelig pga. lavere sen ST mellom 1 og 4 år i BES-gruppen (RR 0,20,

95 % KI 0,06–0,67, $p=0,004$). I motsetning var RR for ST det første året 0,99 (0,51–1,95; $p=0,98$).

Dette er den første randomisert studien som viser en fordel med nyere DES i forhold til Cypher-stenten. Andre studier har sammenlignet nyere DES med Taxus. 4 års resultatene viser at meget sen ST (> 1) år som var et problem med første generasjons Taxus- og Cypher-stenter, er redusert ved bruk av biologisk nedbrytbar polymer i denne studien. *LEADERS* var ikke designet for å vise superioritet, så selv om resultatene med 80 % reduksjon i meget sen ST er lovende, bør resultatene tolkes med forbehold. Resultatene er publisert i *Lancet* (2011;378:1940–48)

Ian Meredith (Monash Medical Center, Melbourne, Australia) presenterte resultater fra *EVOLVE*-studien på en "Late Breaking"-sesjon. I studien ble den nye everolimus-frigjørende Synergy-stenten, som har en ultratynn resorberbar polymer på yttersiden (abluminal), testet mot Promus Element-stenten som også er everolimus-frigjørende, men med vanlig polymer. Dette var første gang Synergy-stenten ble brukt i mennesker, og studien var enkel-blind med 3 armer (1:1:1), der en arm var Synergy med full dose everolimus ($n=94$), en arm Synergy med halv dose everolimus ($n=99$) og den siste Promus Element ($n=98$). Pasienter med enkle *de novo* koronare lesjoner ble randomisert mellom juli 2010 og januar 2011 ved 29 sentra i Europa, Australia og New Zealand.

Primær angiografisk endepunkt var "in-stent late loss" etter 6 måneder, og primær klinisk endepunkt var "target lesion failure" etter 30 dager. "Late loss" etter 6 måneder var 0,1 mm i Synergy full dose-gruppen, 0,13 mm i Synergy halv dose-gruppen og 0,15 mm i Promus Element-gruppen. "Target lesion failure" etter 30 dager var hhv. 1,1 %, 1,3 % og 0 %.

Konklusjonen var at Synergy-stenten med biologisk absorberbar polymer var effektiv og sikker ved slike lav-risiko-lesjoner. Resultatene bør bane vei for større kliniske studier.

I samme sesjon presenterte Didier Carrié (Hôpital de Rangueil, Toulouse, Frankrike) resultater fra *NEXT*-studien, en prospektiv, randomisert studie der den

nye polymerfri Cre8 sirolimus-frigjørende stenten ($n=147$) ble testet mot paclitaxel-frigjørende Taxus Liberté stent ($n=146$). Cre8 har sirolimus plassert i små reservoarer på yttersiden (abluminal) av stenten. Det finnes ikke polymer på stenten. Det var pasienter med enkle *de novo* koronare lesjoner som ble randomisert, og primær endepunkt for studien var "late lumen loss" etter 6 måneder. For Cre8 var det 0,14 mm og for Taxus Liberté 0,35 mm. Studien var designet for non-inferioritet, men forskjellen var signifikant i favør av Cre8. Det var ingen forskjell i MACE etter 12 måneder.

De neste generasjoner med stenter vil bedre sikkerheten og føre til kortere behandlingstid med dobbel plateheming. Dagens stenter er meget gode med få hendelser. Det vil derfor kreve meget store studier for å vise signifikante forskjeller.

I denne sesjonen ble også *TWENTE*-studien presentert av Clemens von Birgelen (Thoraxcentrum Twente, Enschede, Nederland). Denne studien sammenlignet zotarolimus-frigjørende Resolute-stent med everolimus-frigjørende Xience V. Denne Resolute-stenten bruker Driver-plattformen som i en Endeavor-stent, men har en nyere polymer. Dette var en randomisert enkel-blind studie uten restriksjoner på type og antall lesjoner utført ved et senter i Nederland (Thoraxcentrum Twente i Enschede).

Primær endepunkt var "target vessel failure" etter 1 år med følgende hendelser i hierarkisk orden: hjertedød, "target vessel"-relatert hjerteinfarkt eller klinisk drevet "target vessel" revaskularisering.

Det var i alt 1391 pasienter som ble randomisert til enten Resolute- eller Xience V-stent. Prosent av primær endepunkter i Resolute-gruppen var 8,2 % og i Xience V-gruppen 8,1 %. Det var heller ingen forskjeller i de enkelte endepunktene. Sikker eller mulig stenttrombose skjedde hos hhv. 0,86 % og 1,16 %, $p = 0,59$. Resultatene viste at Resolute-stenten var "non-inferiør" i forhold til Xience V i en uselektert pasientpopulasjon som man møter i vanlig klinisk praksis.

Dette var den andre studien som sammenlignet Resolute med Xience V. Det ble kommentert at begge typer stenter var meget gode og i klinisk praksis var det vanskelig å skille mellom dem.

PCI – SELECTED TRIALS - RESTENOSIS

Jason Stewart, Kärnsjukhuset Skövde, Sweden

This year's TCT proved once again to be an exciting and learning experience. There was of course a lot of talk about drug eluting stents. A main part of the conference was centered on just this topic. Much of the focus was on performance of the latest generation drug eluting stents, late breaking trials, stent thrombosis, DES appropriateness and DES restenosis. The following is a brief description of only a few of the interesting discussions and sessions that I attended.

Late breaking trials

Absorb Trial

Patrik W. Serruys from Rotterdam, the Netherlands, presented the *Absorb* Trial, an 18 month clinical study with Bioresorbable Everolimus Eluting Vascular Scaffold (BVS). This is an ongoing multicenter trial looking at the second generation BVS, which has a modified platform design and a slightly different manufactured polymer. Serruys described that the new BVS is designed to have more radial strength, more uniform support and drug application, and even longer duration of support. At 18 months 100 patients were followed up and the investigators saw no stent thrombosis. Significant stenosis was found in only 3% of the patients. One coronary aneurysm was found during the CT angiographic follow-up. During a separate lecture by Serruys (Vascular Restoration with Bioabsorbable Drug-Eluting Stents Are the Future! The Science behind the Dream), he explained the basic background of the BVS. The BVS has less impact on curvature in the scaffold and hypothetically is associated with less influence on shear stress in the vessel. Also the BVS allows for restoration of the normal endothelial morphology and thus normal function. The stent of the future?

SPIRIT IV trial

Another interesting trial was the presentation by Gregg Stone (Columbia University

Medical Center, New York) of the 3 year outcome from the *SPIRIT IV* trial, a large-scale randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents. This study examined the TLF (death, target vessel MI and TLR) in 3 690 patients over the past 3 years. Results revealed a significant reduction in the primary endpoint of TLF at 3 years. One of the main findings was the significant divergence of all cause death (5.1% in the paclitaxel group and 3.2% in the everolimus group, $p=0.001$). This is one of the few studies to date that actually show a mortality advantage between a first and second generation DES. Even stent thrombosis was significantly lower at 3 years in the everolimus arm (1.89% respective 0.77%, $p=0.003$).

DEB AMI study

Of course drug-eluting balloons (DEB) were not forgotten as this treatment has gained a lot of momentum over the past years. The *DEB* AMI study was presented by Pieter Stella (University Medical Center Utrecht, the Netherlands). The study compared the use of a bare-metal stent (BMS), BMS plus DEB and DES in treating STEMI. It was a six months mainly angiographic study with the primary endpoint looking at late lumen loss. Secondary endpoints were a MACCE comparison. There were no significant differences in the BMS, BMS/DEB arms regarding the primary endpoint, however DES performed excellent. The study failed to show a 50% reduction in late lumen loss at 6 months. No difference in MACCE was seen in any of the arms. A 5 year follow up is planned. Even a DEB only study is underway to test the performance under a STEMI setting.

Restenosis

The occurrence of restenosis and the need for repeat revascularization have always been one of the main Achilles' heels for PCI operators. Through the years stents have become better, operator skill has

increased, and a better understanding of the pathophysiology of restenosis has allowed for better results. Even though DES implantation has increased remarkably in many centers, restenosis is still a reality.

Prevention and treatment.

Antonio Colombo, Milan, Italy, opened Session IV. DES Restenosis: New Insights to Mechanisms, Prevention, and Treatment. He described a list of main reasons for DES restenosis; lesion not fully stent covered, stent under expansion, stent fracture, bifurcation lesions, diabetes, i.e. These mechanisms are not entirely new to the PCI operators but they still exist. The question remains on how we tackle the problem.

IVUS can help the interventionist determine stent under expansion, whereas only angiographic guidance may be inadequate. IVUS is also beneficial in determining vessel size to help with proper stent size selection. Studies have shown that IVUS guidance can actually affect the clinical outcome. Also new balloons have arisen helping many operators to properly post dilate stents that are under expanded. Some of the new non-complaint balloons allow the operator to use pressures up to 35 atmospheres.

New Insights into Stent Fracture and DES Restenosis

Stent fractures have come into debate rather recently. David Kandzari (Piedmont Heart Institute, Atlanta, Georgia) presented his insight in this area during the seminar

“New Insights into Strut Fracture and DES Restenosis”. We have seen this to be a risk factor for restenosis, but are only identified when one looks for it. It is still a little unclear the exact scope of this problem and how often this occurs. First generation DES seems more prone to fractures, but we have very little evidence about this occurrence in the newer generation DES. The incidence of stent fracture is described in 1-8% of PCI cases and restenosis in 14-100% of these cases. IVUS (and OCT) are great tools for detection of stent fractures according to Kandzari. There are unfortunately no treatment guidelines to date, although PCI is most common.

How to treat DES restenosis?

The question still remains on how we treat DES restenosis. Fernando Alfonso, Madrid, Spain, moderated the discussion on this topic. He explained that before we begin to treat these patients, we have to understand the unique pathophysiology of DES restenosis. The underlying cause is believed to be a neointimal proliferation with neoatherogenesis and thrombus building. This seems to occur much earlier after DES use compared to that seen after the use of BMS. Mechanisms of restenosis (operator bound) were similar as those described by Colombo though an emphasis on DES under expansion was clearly stated. Alfonso went on to present different types of treatment entailing repeat PCI. He proposed an algorithm for the treatment of this specific entity.

DIVERSE PRESENTASJONER VED TCT

Dennis W. T. Nilsen, Hjerteavdelingen, Stavanger universitetssjkehus

Transradial versus transfemoral tilgang ved akutt koronarsyndrom (ACS)

The *RIFLE STEACS* (Randomized Investigation in ST Elevation Acute Coronary Syndrome) -studien, presentert av Enrico Romagnoli.

Blødningsskomplikasjoner er en signifikant prediktor for mortalitet ved ACS. *RIFLE-STEACE* testet om transradial tilgang gav færre alvorlige blødningsskomplikasjoner enn transfemoral tilgang. 1001 STEMI pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 ved fire høyvolumsentra i Italia.

30-dagers NACE (Net Adverse Clinical Events) var signifikant lavere i den transradiale armen (13,6 % vs. 21,0 %, $p = 0,003$).

30-dagers MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) i den transradiale armen lå på 7,2 % vs. 11,4 % ($p = 0,029$) og 30 dagers BARC (Bleeding Academic Research Consortium) blødninger ≥ 2 ved den transradiale tilgangen var 7,8 % vs. 12,2 % ($p = 0,026$). Reduksjonen i MACCE ble vesentlig drevet av kardial død (5,2 % vs. 9,2 %, $p = 0,02$), og reduksjonen i blødninger var vesentlig drevet av en reduksjon av blødninger ved innstikksstedet (2,6 % vs. 6,8 %, $p = 0,002$).

STEACE-studien anbefaler transradial tilgang fremfor transfemoral tilgang ved primær PCI.

Marco Valgimigli ved Universitet i Ferrara, Italia, diskuterte to studier som sammenligner transradial PCI med transfemoral PCI.

REAL-registeret (in press) evaluerte mer enn 11000 STEMI-pasienter behandlet med primær PCI. Ca. 8000 pasienter ble behandlet transfemoralt og ca. 3000 transradialt. Den transradiale tilgangen var forbundet med 33 % relativ risikoreduksjon, og det kombinerte endepunktet (død, hjerteinfarkt og hjerneslag) ble redusert med 27 % ved 2 års oppfølging.

I *MATRIX*-studien (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01433627) har samme forskningsgruppe planlagt å randomisere ca. 6800 ACS-pasienter til enten transradial eller transfemoral PCI, og disse pasientene vil bli behandlet med enten heparin eller bivalirudin.

STEMI-RADIAL-studien (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01136187), designet av Ivo Bernat ved University Hospital Pilsen, Tsjekia, er startet opp, og i denne studien har man planlagt å randomisere 700 STEMI-pasienter til enten transradial eller transfemoral behandling. Disse pasientene følges opp etter hhv. 48 timer og 30 dager.

Sunil V. Rao fra Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina, USA, har tatt utgangspunkt i at den transradiale tilgangen kan være uegnet hos enkelte individer, spesielt hos kvinner som har en høyere frekvens av blødninger og vaskulære komplikasjoner sammenlignet med menn med denne tilgangen. Rao et al. har derfor designet *SAFE-PCI*-studien (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01406236) som tar sikte på å undersøke anvendeligheten av den transradiale tilgangen hos kvinner.

Olivier F. Bertrand fra Laval University, Quebec, Canada, og medarbeidere har planlagt å randomisere 2500 transradiale PCI pasienter i *EASY B2B*-studien (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01084993) til enten bivalirudin eller heparin hos transradialt behandlede PCI-pasienter. Det primære endepunktet er definert som død, hjerteinfarkt, "urgent" revaskularisering og BARC-definerte blødninger ved 30-dagers oppfølging. Per i dag er det rekruttert 432 pasienter i denne studien; de fleste ACS-pasientene er kategorisert som STEMI.

Prasugrel og ticagrelor reduserer insidensen av stenttrombose

Dean J. Kereakes fra The Christ Hospital i Cincinnati, Ohio, fokuserte i en egen sesjon på fordelene ved de nye P2Y12 reseptor-

antagonistene prasugrel og ticagrelor sammenlignet med klopidogrel hos høyrisikopasienter. En av de best dokumenterte prediktorer for stenttrombose er "on-treatment platelet reactivity".

I en metaanalyse basert på 6 studier med totalt 3000 pasienter viste Brar og medarbeidere (J Am Coll Cardiol 2011;58,1945-54) at pasienter med blodplateraktivitet i høyeste kvartil har en stenttromboserisiko på 3,4 versus 0,4 % i laveste kvartil ($p=0,002$). GRAVITAS-studien viste at titrering av klopidogrel-dosen ikke er en effektiv behandlingsstrategi ved økt blodplateraktivitet, mens andre studier taler for at prasugrel og ticagrelor gir en rask og predikerbar blodplatehemming som vil redusere raten av stenttromboser uavhengig av stenttype. I TRITON TIMI 38-studien som randomiserte ACS pasienter til enten prasugrel eller klopidogrel, reduserte prasugrel-forekomsten av sikker og sannsynlig stenttrombose med 59 % ($p < 0,0001$) ved 30 dagers oppfølging og sen stenttrombose ble redusert med 40 % ($p=0,3$). Tilsvarende funn ble gjort med ticagrelor i PLATO-studien. Prasugrel tenderte mot større grad av reduksjon av sikker og sannsynlig stenttrombose sammenlignet ticagrelors 26 %, mens ticagrelor var forbundet med en lavere rate av blødningskomplikasjoner.

BRIDGE-studien (Maintenance of platelet inhibition with cangrelor after discontinuation of thienopyridines in patients undergoing surgery)

Presentert av Dominick J. Angiolillo

Cangrelor er en reversibel intravenøs ADP-P2Y₁₂-reseptor-antagonist med rask inntreden av effekt og rask opphevelse av effekt ved seponering. Halveringstiden i plasma er 3 – 6 minutter, med normalisering av platefunksjon innen 60 minutter etter seponering. Med dette medikamentet oppnår man samme blodplatehemmende effekt som med de orale tienopyridinene.

I BRIDGE-studien ble tienopyridin-behandling erstattet med intravenøs cangrelor i forkant av aortokoronar bypassoperasjon. I første del av denne studien ble P2Y₁₂-hemmingen målt med VerifyNow™ P2 og måtte ligge over 60 % i 80 % av

dagsprøvene. Cangrelor infunderet i en dose av 0,75 mg/kg/min tilfredsstilte effektkriteriene (94,4 %, 95 % KI: 83,9 % – 100 %) og ble senere benyttet i den randomiserte og placebokontrollerte del 2 av denne studien som inkluderte ACS-pasienter eller stentede pasienter (DES eller BMS) behandlet med et tienopyridin i påvente av bypasskirurgi. Tienopyridinet (ticlopidin, klopidogrel eller prasugrel) ble diskontinuert og erstattet med cangrelor > 72 timer før det operative inngrepet, og pasientene fortsatte med cangrelor-/placebo-infusjon i minst 48 timer og inntil 7 døgn. Infusjonen ble seponert 1-6 timer før koronarkirurgi. 106 pasienter ble behandlet med cangrelor og 104 fikk placebo.

PRU < 240 ble oppnådd hos 98,8 % av pasienter behandlet med cangrelor versus 19,8 % i placebogruppen. Betydningsfull TIMI-blødning ble registrert hos 1,9 % versus 1,0 %, respektivt.

Konklusjon: Tilstrekkelig blodplatehemming ble oppnådd med cangrelor uten økt blødningsrisiko i forkant av aortokoronar bypasskirurgi.

Trombektomi

MUSTELA

Anna Sonia Petronio fra Universitetet i Pisa, Italia, presenterte en prospektiv, randomisert studie av trombektomi vs. ingen trombektomi hos STEMI-pasienter med synlig trombe.

Hensikten var å undersøke om trombektomi bedret myokardial perfusjon og reduserte infarktstørrelse og mikrovaskulær obstruksjon. 208 STEMI-pasienter med symptomer < 12 timer og med TIMI trombe-grad ≥ 3 ble randomisert 1:1 til trombektomi og stratifisert for fremveggssinfarkt. Trombektomi ble utført hos 104 pasienter (reolytisk $n=54$ and manuell $n= 50$) vs. ingen aspirasjon hos 104 pasienter. MR ble utført 3 måneder etter PCI, og klinisk oppfølging ble foretatt 1 år etter PCI-behandlingen..

Primært endepunkt var: (1) Infarktstørrelse etter 3 måneder ("delayed-enhancement"-MR) og (2) resolusjon av ST-segment-elevation (STR) > 70 % undersøkt 60 minutter etter primær PCI.

Sekundære endepunkter bestod av: (1) Mikrovaskulær obstruksjon (3-måneders MR), (2) infarkt-transmuralitet (3-måneders MR), (3) dyshomogen nekrose (3-måneders MR), (4) postprosedyre-TIMI-blodstrømsgrad, (5) postprosedyre-TIMI-myokardial perfusjonsgrad og (6) fravær av MACE ved 1 års oppfølging.

Resultater/konklusjon: Det var ingen forskjell i MACE ved 1 års oppfølging. Pasienter som gjennomgikk trombeaktomi, hadde økt myokardial *blush*-grad og høyere grad av STR enn placebo-pasienter.

REFERATER FRA AHA-KONGRESSEN

NOE NYTT PÅ ATRIEFLIMMEROMRÅDET?

Pål Smith, Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus.

American Heart Association sitt årlige møte fant denne gangen sted i Orlando, Florida. Det var mange spennede abstrakter på atrieflimmer-området. I alt ble det levert nærmere 300 presentasjoner med relevans for dette feltet. Her presenteres et lite utvalg av det jeg fikk med meg.

Folk med atrieflimmer har større risiko for plutselig hjertedød enn folk i den alminnelige befolkningen. Dette var resultater fra Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-studien som fulgte 15.364 mennesker i alderen 45 til 64 år over en periode på median 13,3 år. Insidensen av plutselig hjertedød i atrieflimmergruppen var 1,4 pr. 1000 person-år, mot 0,6 blant dem som ikke hadde atrieflimmer. Det er velkjent at atrieflimmer er assosiert med økt dødsrisiko, blant annet er dette vist i Framingham-studien og i Women's Health Study, men disse studiene undersøkte ikke plutselig hjertedød. Justert hasardratio for plutselig hjertedød var 3,05. Prediktorer for plutselig hjertedød i denne studien var koronar hjertesykdom, diabetes og venstre ventrikelhypertrofi.

Økt fokus på å forebygge tromboembolisme ved atrieflimmer har ført til betydelige resultater. Charles Herzog, som er professor ved University of Minnesota i Minneapolis, la frem resultater fra en studie

på uselekterte pasienter i Medicare-programmet. Medicare er et sosialt forsikringsprogram som i hovedsak dekker befolkningen over 65 år. Fra 1992 til 2007 økte insidensen av atrieflimmer i denne populasjonen fra 3 % til 7 %. Mens det i 1992 bare var 27 % av eldre atrieflimmer-pasienter som brukte warfarin, var tallet 63 % i 2007. I samme periode falt raten av iskemisk hjerneslag hos disse eldre fra 48 % i 1992 til 16 % i 2007. Gledelig nok holdt raten av hemorhagisk hjerneslag seg konstant i den aktuelle 15-års perioden. Det store spørsmålet nå er om de nye orale antikoagulantia (selektive hemmere av faktor X og trombin) påvirker bruk av antikoagulantia i sin alminnelighet og også om en noe bedre effekt, som vist i studier, slår ut i enda lavere forekomst av iskemisk hjerneslag.

MANTRA-PAF, presentert som en «Late Breaking Clinical Trial», randomiserte antiarytmika-naive pasienter til enten radiofrekvensablasjon eller antiarytmika. Endepunkt var kumulativ atrieflimmer-byrde over 7 dager etter 3, 6, 12 og 18 måneder og over 35 døgn ved 24 måneder. Atrieflimmer ble dokumentert med Holter-monitorering. Pasientene var gjennomsnittlig 55 år gamle. Det var ingen gruppeforskjell før ved siste undersøkelse, da signifikant færre (22 pasienter) i ablasjonsgruppen hadde

atrieflimmer, sammenliknet med medikamentgruppen (43 pasienter). Overkrysning vanskeliggjør tolkningen: 1/3 av pasientene randomisert til medikamentell behandling ble abladert, mens 13 % av de abladerte fikk antiarytmisk behandling.

I *Permanent Atrial Fibrillation outcome Study* (PALLAS-studien) studerte man effekten av dronedaron, gitt i tillegg til standard behandling. Studien skulle rekruttere 10.800 pasienter, men ble stoppet på grunn av høy forekomst av kardiale hendelser etter at

3.236 pasienter var inkludert. 41 pasienter på dronedaron hadde primært endepunkt (hjerneslag, hjerteinfarkt, systemisk tromboembolisme eller kardiovaskulær død) i oppfølgingstiden, mot 19 pasienter i placebogruppen. Resultatene står i sterk kontrast til data fra *ATHENA*-studien, der dronedaron viste positive effekter blant pasienter med paroksysmal og persisterende atrieflimmer. Allikevel er det nok et spørsmål om dronedaron blir værende på markedet.

LIPIDER PÅ AHA – HVA ER NYTT?

Martin Prøven Bogsrud, Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet, og Medisinsk avdeling, Ålesund Sykehus, Helse Møre og Romsdal, Leiv Ose, Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet, og Avdeling for Ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo

Retningslinjer for lipidbehandling

Det kom ingen nye amerikanske retningslinjer for lipidbehandling på AHA i år. Kort nevner vi i stedet de nye europeiske retningslinjene som ble presentert på EAS-kongressen i Göteborg i juni 2011 av *European Society of Cardiology* og *European Atherosclerotic Society* i fellesskap (1,2). Kort oppsummert senkes behandlingsmål for LDL-kolesterol til < 1,8 mmol/l ved sekundærforebygging (inkludert diabetes) og ved primærforebygging totalkolesterol < 4,5 mmol/L og LDL < 2,5 mmol/L. De nye europeiske retningslinjene innebærer altså en skjerping i forhold til de gjeldende norske retningslinjene fra 2009 med totalkolesterol < 5 mmol/L og LDL-kolesterol < 3 mmol/L ved primærforebygging og totalkolesterol < 4,5 mmol/L og LDL < 2,5 mmol/L (< 2 mmol/L ved «særlig høy risiko») ved sekundærforebygging (3).

«The lower the better»

En statinstudie som ble presentert som «late breaking clinical trial» (LBCT) var *SATURN*-studien som sammenliknet effekt av rosuvastatin (Crestor) 40 mg (n=694) med atorvastatin (Lipitor) 80

mg (n=691) på aterosklerotiske plakk i koronararter, bedømt med intravaskulær ultralyd (IVUS) hos pasienter med symptomgivende stenoser (> 20 %) over en 2 års periode (4). Fra *STELLAR*-studien vet vi at rosuvastatin 40 mg gir så vidt større reduksjon i LDL-kolesterol (55 % vs. 51 %) og økning i HDL-kolesterol (9,6 % vs. 2,1 %) enn atorvastatin 80 mg (5). At denne lille forskjellen skulle utgjøre signifikant forskjell i endring i plakkvolum (som er vanskelig nok å påvise i seg selv) i denne studien med relativt få pasienter over en 2 års periode ville overrasket oss. Studien konkluderte da også med at selv om rosuvastatin 40 mg resulterte i moderat lavere LDL-kolesterol (1,60 mmol/L vs. 1,81 mmol/L; $p < 0,001$) og høyere HDL-kolesterol (1,29 mmol/L vs. 1,24 mmol/L; $p < 0,01$), så var det ingen forskjell mellom gruppene i det primære endepunkt som var prosent reduksjon i atermovolum (-1,22 vs. -0,99 %). Det vi synes var mest spennende med studien, var at man nok en gang viser at ved å senke LDL-kolesterol lavt nok (her ned mot 1,8 mmol/L, uavhengig av type statin) ser man tilbakegang av koronar aterosklerose; her hos opp mot 70 % av pasientene! Det må kunne være en god behandlingsmotivasjon for pasienter til intensivt behandling! Studien ble publisert

i *New England Journal of Medicine* samme dag som den ble presentert på AHA (4).

HDL og «residual risk»

Også i år var dette et «hot» tema på AHA. Selv ved effektiv reduksjon i LDL-kolesterol er det en betydelig «residual risk»; spesielt fokus er det på lav HDL-kolesterol og «revers kolesteroltransport». «Technology»-hallen hadde flere større stands med svært spennende animasjoner for hvordan den lille umodne (pre-beta) HDL-partikkelen suger til seg kolesterol fra perifere avleiringer før den tas opp i lever (altså revers kolesteroltransport). På vei til leveren taper imidlertid den nå store fete HDL-partikkelen en del av kolesterolet igjen, tilbake til perifert vev, via LDL-partikkelen ved hjelp av enzymet CETP (kolesterol esteryl transfer protein). CETP-inhibitorer er dermed de nye «supermedikamentene» under utprøving (se under). Selv om 70 % av pasientene i den ovenfor nevnte SATURN-studien fikk regresjon av plakk, som vi synes var veldig bra, så kan man også snu på det og si at hele 30 % av pasientene har progresjon tross «optimal» behandling av LDL-kolesterol til under < 1,8 mmol/L. Post hoc-analyser av *Treating to New targets*-studienviste at blant pasientene som oppnådde LDL-kolesterol < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l), så var det 25 % færre kardiovaskulære hendelser i kvartilen med høyest- sammenliknet med lavest HDL-kolesterol (6). *AIM-HIGH*-studien som ble presentert på AHA (se under), var nettopp en studie som forsøkte å eliminere rest-risikoen ved medikamentell økning av HDL-kolesterolet.

AIM-HIGH

Kolesterolsenkning med nikotinsyre (vitamin B3) ble første gang beskrevet i 1955 og gjør nikotinsyre til det eldste kolesterolsenkende medikamentet. Allerede i 1975 (altså 3 år før det første statinet ble oppfunnet) forelå en endepunktstudie som viste at nikotinsyre reduserte hjerteinfarkt med 26 % og hjertedød med 14 % sammenliknet med placebo (7)! Medikamentet er fortsatt i bruk i dag (ca. 400 brukere i Norge i 2010). I tillegg til kolesterolreduksjon kan nikotinsyre øke HDL-kolesterol opp mot 30 % og

redusere både triglyserider og Lp(a). Bruken har tidligere vært betydelig begrenset på grunn av hyppig bivirkninger i form av «flusing». Denne bivirkningen er mindre uttalt i et kombinasjonspreparat med nikotinsyre og prostaglandin D₂-reseptor-hemmer (Tredaptive), og medikamentet er derfor i økende bruk i lipidbehandling i dag.

Atherotrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes; AIM-HIGH-studien, testet nikotinsyre (n=1718) vs. placebo (n=1696) på toppen av annen intensiv kolesterolsenkende behandling (statin og eventuelt også ezetimib (Ezetrol)) hos pasienter (menn og kvinner over 45 år) med etablert hjertesykdom, cerebrovaskulær sykdom eller perifer karsykdom og metabolsk syndrom med lav HDL-kolesterol (8). Målet var altså å se om tilleggsbehandling med nikotinsyre påvirket «residual risk» (i form av lavt HDL-kolesterol) hos pasientene etter at LDL-kolesterol var optimalisert med statin (og eventuelt også ezetimib) til under 80 mg/dl (2,07 mmol/l). Mange så nok på studien som en kombinert test av HDL-hypotesen og nikotinsyre. 25. mai 2011 ble studien stoppet før tiden grunnet manglende effekt av intervensjon samt bekymring for økt forekomst av iskemiske hjerneslag (p=0,11)!

Phillip Barter kom med knusende kritikk av studien. Fordi pasienter i begge gruppene ble individuelt opptitrert på statin med eventuelt tillegg av ezetimib mot behandlingsmål LDL < 80 mg/dl (2,07 mmol/l) ble placebogruppen opptitrert til betydelig høyere statindose (24,7 % av pasientene fikk maksimal statindose vs. 17,5 % i nikotinsyregruppen; p=0,02), og det var også flere som fikk ezetimib som tilleggsmedikasjon i placebogruppen enn i nikotinsyregruppen (21,5 % vs. 9,5 %; p < 0,001). Dermed oppnådde man ikke den ønskede forskjellen i HDL-kolesterol mellom de to gruppene. HDL-kolesterol var 1,09 mmol/l i nikotinsyregruppen og 0,98 mmol/l i placebogruppen, altså en forskjell på bare 0,11 mmol/l (p<0,001). Forskjellen i LDL-kolesterol mellom gruppene var også kun minimal (1,60 mmol/l i nikotinsyregruppen vs. 1,76 mmol/l i placebogruppen). Professor John Kastelein fra Nederland uttalte at et grunnleggende prinsipp med kliniske studier

var at gruppene skulle være like bortsett fra akkurat intervensjonen som skulle testes, og her hadde altså den gruppen som ikke fikk intervensjon blitt overkompensert med statin og ezetimib slik at man oppnådde tilsvarende lipidverdier i begge gruppene. I tillegg hadde også placebogruppen fått en mikrodose nikotinsyre for at ikke flushing-bivirkninger skulle avsløre hvem som fikk hva! «So, whatever conclusions are drawn from this trial, it cannot be emphasized too much that it has NOT tested the HDL hypothesis; nor was it powered sufficiently to test the potential benefits of niacin», som opponent Barter uttalte avslutningsvis. Studien med lederartikkel ble publisert i *New England Journal of Medicine* samme dag som den ble presentert på AHA (8,9). For endelig svar på hvor godt nikotinsyre virker må vi smøre oss med tålmodighet til *HPS-2 Thrive*-studien foreligger i 2013.

CETP-inhibitorer – «One of the greatest experiments currently carried out in medicine»

Troen på økning av HDL-kolesterol og revers kolesteroltransport via CETP-inhibitorer fikk en kraftig resesjon i 2006 da Pfizers studie med torcetrapib ble stoppet grunnet økt forekomst av hjerneslag (10)! Senere analyser viste imidlertid at det uheldige anfaller etter all sannsynlighet skyldtes en «off-target effekt»; at medikamentet i tillegg CETP-inhibisjon også virket som aldosteron-agonist. Dermed ble det blåst liv i CETP igjen. På AHA ble en effektstudie (fase II) for evacetrapib presentert. Inklusjonskriterier var voksne (> 18 år) menn og kvinner med lavt HDL-kolesterol og/eller høyt LDL-kolesterol. Pasientene ble randomisert til 3 ulike behandlingsdoser evacetrapib eller placebo. Resultatene viste opp til 128,8 % økning i HDL-kolesterol og 35,9 % reduksjon i LDL-kolesterol. Hos pasienter som brukte statin førte tillegg av evacetrapib til signifikant tilleggseffekt både på HDL- og LDL-kolesterol. Klinisk endepunktstudier på CETP-inhibitorer er pågående. Dersom effekt blir slik man kan forvente ut fra lipidendringene og epidemiologiske data vil dette revolusjonere forebyg-

ging av kardiovaskulær sykdom. «One of the greatest experiments currently carried out in medicine», i følge opponent Daniel J. Rader. Et spørsmål som kom opp i diskusjonen etter presentasjonen var: Dersom man hadde funnet opp CETP-inhibitorer først, ville statiner da hatt en plass som tilleggsbehandling? Nepple!

Flere kommende kolesterolsenkende medikamenter

Det bør også nevnes at flere andre nye kolesterolsenkende medikamenter er planlagt eller under pågående utprøving i fase II- og III-studier (11). Lovende data fra både «antisens»-medikamentet mipomersen og «PCSK9»-hemmere ble publisert på AHA. Mipomersen er et oligonukleotid (administreres som subkutan injeksjon) som binder seg til apolipoprotein B (ApoB) mRNA, og hindrer dermed proteindannelse. Dette fører til svært nedsatt produksjon av ApoB og dermed også de ApoB-holdige lipoproteinpartikler. En viktig bivirkning kan være fettlever, men både studier av personer med medfødt genfeil i ApoB og studier på mipomersen antyder at dette ikke er noe klinisk problem. PCSK-9 er et protein som regulerer nedbrytning av LDL-reseptoren. Hemming av dette proteinet gir økt levetid for reseptoren og dermed redusert LDL-kolesterol. Det vil nok ta mange år før disse nye medikamentene blir allment tilgjengelig, men i mellomtiden vil de kunne være gode alternativ spesielt for pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke når behandlingsmål med tradisjonelle medikamenter, eller på grunn av bivirkninger.

Referanser

- 1 Catapano AL, Reiner Z, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;2171:3-46.
- 2 Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the

- European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- 3 Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. 2009 Oct 13.
 - 4 Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
 - 5 Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
 - 6 Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10.
 - 7 [No authors listed]. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
 - 8 AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
 - 9 Giugliano RP. Niacin at 56 Years of Age - Time for an Early Retirement? *N Engl J Med* 2011;365:2318-20.
 - 10 Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
 - 11 Paras C, Hussain MM, Rosenson RS. Emerging drugs for hyperlipidemia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15:433-51.

HJERTESVIKT

Lars Gullestad, Kardiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Nyheter

Dronedaron (Multaq) er et antiarytmisk medikament som er antatt å ha tilsvarende gode antiarytmiske egenskaper som amiodaron, men med færre bivirkninger. I ATHENA-studien fant man at medikamentet reduserte død og kardiovaskulære endepunkter med 24 % over en periode på 21 måneder i forhold til placebo hos pasienter med paroksysmal eller intermitterende atrieflimmer. På dette grunnlag ble medikamentet godkjent av FDA. En annen mindre studie, ANDROMEDA, hos pasienter med hjertesvikt viste imidlertid en øket risiko med medikamentet. Tidligere i år ble en større studie "Permanent Atrial fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy (PALLAS)" stoppet etter at 3236 av planlagt > 10000 pasienter var inkludert. Detaljer fra studien ble presentert på denne kongressen. Studien var en randomisert dobbel blind placebo-kontrollert studie for å sammenligne dronedaron 400 mg x 2 på topp av konvensjonell behandling hos pasienter med permanent atrieflimmer i minst 6 måneder og med øket kardiovaskulær risiko slik som gjennomgått slag,

hjerterinfarkt, PCI/bypasskirurgi eller perifer karsykdom. Risiko (hasardratio) for de ulike endepunktene var: ko-primært endepunkt bestående av slag, hjerterinfarkt, systemisk blodpropp eller kardiovaskulær død: 2,29 (95 % KI 1,34-3,94, p=0,002); det andre primære endepunkt død eller CV hospitalisering: 1,95 (1,45-2,62, p < 0,001), død: 1,04 (0,99-3,79, p=0,049), arytisk død: 3,26 (1,06-10,0, p=0,03) og hospitalisering for hjertesvikt: 1,81 (1,-2,99, p=0,02). Den økte risikoen for død var således i stor grad forårsaket av arytier, noe uventet ut fra ATHENA og tidligere dyrestudier. Dette viser betydning av velkontrollerte studier. I tillegg var dronedaron forbundet med en økt bivirkningsfrekvens i det 13,1 % trakk seg fra studien vs. 5 % i kontrollgruppen (p < 0,001). Det er således ingen grunn til å gi medikamentet til pasienter med hjertesvikt og høy kardiovaskulær risiko.

En "Clinical science report" var viet stamcellebehandling ved hjerterinfarkt og hjertesvikt.

Stamcellebehandling etter hjerterinfarkt er tidligere forsøkt i flere studier, også i Norge (ASTAMI), der resultatene er spri-

kende, idet noen viser en effekt på venstre ventrikkels funksjon mens andre er nøytrale. En innvending er at stamcellebehandling er blitt gitt for tidlig. I studien "*LateTIME: a randomized placebo controlled trial og intra-coronary stem cell delivery two to three weeks following myocardial infarction*" ble stamcellebehandlingen gitt 2-3 uker (gjennomsnitt 17 dager) etter første gangs stort hjerteinfarkt behandlet med PCI og stent og tegn på venstre ventrikkeldysfunksjon med EF < 45 %. I alt ble 79 pasienter randomisert 2:1 til 150 millioner autologe benmargstamceller (BMC) eller placebo gitt som intrakoronar infusjon. Det primære endepunktet var endring av global og regional venstre ventrikkels funksjon bedømt med MR fra studiestart til 6 måneder senere. Det var ingen endring av EF (økning 0,5 i behandlingsgruppe vs 3,5 % i kontrollgruppen). Det var heller ingen endring av regional funksjon eller venstre ventrikkels volum. Tidsaspektet synes således ikke ut til å ha betydning ved infusjon av stamceller.

De fleste som har brukt stamcellebehandling ved hjertelidelser har brukt autologe stamceller. En ulempe med disse er variasjon av kvaliteten der faktorer som vertens alder og komorbiditet spiller inn. En annen type celler man kan bruke er allogene stamceller i form av mesenkymale precursor-celler (MPC). Fordelen med disse er at man kan fremstille disse på forhånd fra selekterte donorer, og man får en bedre kvalitet. I studien "*A phase II dose escalating study of allogenic mesenchymal precursor cells in patients with ischemic and non-ischemic heart failure*" ble 60 pasienter med kronisk hjertesvikt, NYHA klasse II-IV og EF < 40 % randomisert til 3 doser med MPC (25, 75 og 150 millioner celler) eller placebo gitt intrakoronart. Studien viste at injeksjon av MPC var forbundet med utvikling av donorspesifikke antistoff hos 6 av 45 pasienter, men man så ingen kliniske effekter av dette. Det var ingen signifikant endring av EF, NYHA-klasse, proBNP eller 6 minutter gangdistanse over 3 og 6 måneder. Imidlertid så man en reduksjon av MACE. Hvorvidt dette er en alternativ kilde for stamceller, må således testes ut i nye studier.

Et problem med stamcellebehandling har vært at relativt få stamceller blir værende på det ønskede sted i myokard.

En antatt måte å øke antall stamceller som migrerer til ønsket sted, er ved å anvende pulsed "sjokk"-bølger. Derigjennom vil man stimulere kjemokiner og vekstfaktorer som VEGF og SDF-1 som igjen fører til flere celler på stedet. I studien "*Cardiac extracorporeal shock wave application to enhance the efficiency of intracoronary cell therapy in chronic heart failure-results of the randomized double blind, placebo-controlled CELLWAVE trial*" ble 103 pasienter med kronisk hjertesvikt randomiser til 2 doser av sjokkbølger eller kontroll etterfulgt av injeksjon av autologe mononukleære benmargsceller (BMC). Det primære endepunkt var forandring av venstre ventrikkels funksjon over 4 måneder. Man så en forbedring av EF, NYHA-klasse og BNP i behandlingsgruppen vs kontroll, mens det ikke var forskjeller i antall MACE. En vesentlig innvending mot studien var at venstre ventrikkel-angiografi ble brukt til å måle endring av venstre ventrikkels funksjon og ikke MR eller ekko.

I studien "*The CADUCEUS (Cardiosphere-derived autologous stem cells to reverse ventricular dysfunction) trial*" ble totalt 31 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt og tegn på dysfunksjon av venstre ventrikkel (EF 25-45 %) randomisert til høsting av stamceller med biopsi av venstre ventrikkel (n=23) eller kontroll (n=8). Etter fremstilling av stamcellene i laboratoriet ble de injisert intrakoronart. MR ble brukt til å bedømme infarktstørrelse og venstre ventrikkel funksjon ved studiestart og etter 6 måneder. Sammenlignet med kontrollgruppen viste gruppen som fikk stamceller en reduksjon av infarktstørrelse og bedring av viabel masse, mens det ikke var noen endring av funksjon. Studien er lovende idet den viser at man kan omdanne et infarkt til viabelt vev, men spørsmålet er om MR virkelig er en god metode til å bedømme om vevet er viabelt, et spørsmål man kan stille siden global funksjon (EF) ikke ble endret. En annen svakhet var at det ikke ble tatt biopsi i kontrollgruppen (som var et krav fra FDA).

Funksjonell kapasitet

Det har lenge vært kjent at maksimalt oksygenopptak (maks VO_2) er en god parameter på kroppens yteevne og en viktig

prognostisk markør ved hjertesvikt. Således brukes maks VO_2 i seleksjon av pasienter til hjertetransplantasjon. Betydningen av 6 minutter gangtest som en funksjonell parameter, har vært omdiskutert. En substudie til ACTION-HF-studien hvor 2331 pasienter med hjertesvikt ble randomisert til trening eller ikke, ble presentert (*Does the 6 minute walk test provide useful prognostic information in systolic heart failure patients*). Hos 2030 pasienter hadde man målt både maksimalt VO_2 (gjennomsnitt 14,6 ml/kg/min), VE/ VCO_2 -helling (gjennomsnitt 32,4) og 6 minutter gangdistanse (gjennomsnitt 372 meter) ved studiestart. Korrelasjon mellom maks VO_2 og 6 minutter gangtest var 0,54, $p < 0,001$. I en multivariatanalyse for å se på prediktorer for død var det liten forskjell mellom de 3 parametre, C-indeks på henholdsvis 0,73, 0,71 og 0,72 for maks VO_2 , VE/ VCO_2 -helling og 6 minutter gangtest. Ut fra disse resultatene oppfordrer forfatterne til øket bruk av 6 minutter gangtest, ikke minst ut fra at dette kan gjøres på et hvilket som helst sykehus og legekontor.

Nye behandlingsprinsipp

I en studie fra Japan av T. Takeyama og medarbeidere, "*Asialoerythropoietin, a nonerythropoietic derivative of erythropoietin, displays broad anti-heart failure therapy*", ble effekten av et nedbrytingsprodukt av erythropoietin (EPO) presentert. EPO har i flere studier vist gunstig effekt ikke bare ved å øke hemoglobin, men synes også å ha en cytoprotektiv rolle. Imidlertid medfører det økning av viskositet i blod som kan være uheldig. Asialoerythropoietin (Asalio-EPO) synes å ha EPOs gunstige effekter på myokard, men ikke de uheldige. Gruppen studerte medikamentet i en dyrestudie med 3 ulike musmodeller: kardiomyopati,

postinfarktsvikt og doksorubisin-indusert kardiomyopati. Det ble sett effekt på en rekke ekkoparametre som diameter av venstre ventrikel og venstre ventrikkels funksjon. I tillegg reduserte AsalioEPO den inflammatoriske responsen i hjertet med mindre oksydativt stress og mindre fibrose-dannelse. AsalioEPO kan således representere et nytt behandlingsprinsipp, og man arbeider videre med utvikling av preparatet.

Høydetrening

Høydetrening har vært et populært tiltak for å bedre prestasjonsevnen hos eliteidrettsutøvere. Spørsmålet er om dette prinsippet kan anvendes hos pasienter med hjertesvikt. I en liten pilotstudie "*Altitude simulator improves exercise performance and QoL measures in heart-failure patients*" ble prinsippet studert. 12 pasienter med kronisk hjertesvikt ble utsatt for høydetrening med simulert høyde startende på 1500 meter økende til 2700 meter over 10 sesjoner over en 3 ukers periode der hver sesjon varte mellom 3 og 4 timer. De brukte et portabelt kammer laget av Hypoxico (New York, USA) til å simulere høyde. Behandlingen økte 6 minutters gangdistanse og livskvalitet, mens det ikke var endring av maksimalt surstoffopptak. Det gjenstår å teste prinsippet i større randomiserte studier.

Hjertesvikt med preservert ejejsjonsfraksjon (HFpEF)

En sesjon og flere fordrag/postere handlet om hjertesvikt med preservert ejejsjonsfraksjon (HFpEF). På tross av mange teorier for mekanisme for utvikling, er det fortsatt stor uenighet om patogenese, diagnostikk og behandling. Det har således ikke skjedd mye siden dette ble referert fra ESC-møtet i Paris i år.

BILDEDIAGNOSTIKK: RISIKOVURDERING

Kristoffer Russell, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Årets kongress hadde forebyggende medisin i fokus, og dette var også synlig for bildediagnostikken hvor mye dreide seg om risikovurdering

Kardial resynkroniseringsterapi

Når det gjaldt bildediagnostikk og kardial resynkroniseringsterapi (CRT), var det lite fokus på dette temaet ved dette års AHA-kongress. Fordi man har sett at enkelte ekkomarkører ikke gir tilstrekkelig tilleggsinformasjon for å hjelpe implantørens til å selekttere pasienter, har man nå i større grad sett på kombinasjoner av markører. Et eksempel på dette, som ble presentert av gruppen til John Gorcsan fra Pittsburgh, var "WISE-score"¹. Denne indeksen går ut på å kombinere klinisk informasjon ved å gi et poeng til følgende kriterier: QRS-bredde \leq 140 ms, interventrikulær mekanisk forsinkelse, endesyistolisk diameter \geq 30 mm/m² og iskemisk etiologi. De fant pasienter med \geq 3 poeng hadde en over 10 ganger høyere forekomst av negativt utfall definert som død, transplantasjon eller behov for mekanisk pumpe (LVAD) sammenlignet med pasienter med 0 poeng. Selv om denne indeksen kan gi en indikasjon på utfall, er den langt fra selektiv nok til å være av noen klinisk betydning for seleksjon av pasienter, noe dr. Gorcsan også kommenterte selv.

Iskemisk kardiomyopati

Graden av myokardielt arrvev kan vurderes ved hjelp av «late enhancement»-MR og har vist seg å være en uavhengig prediktor av mortalitet i pasienter med iskemisk kardiomyopati. En åpenbar begrensning for dette målet er at det ikke sier noe om venstre ventrikkels funksjon. I en studie fra Cleveland Clinic så man på en indeks basert på mengde myokardielt arrvev og ejejsjonsfraksjon (Scar/EF)². 335 pasienter med $>$ 70 % stenose i \geq 1 koronar arterie ble undersøkt med "hyperenhanced" MR. Venstre ventrikkelvolumer og EF ble

kalkulert. Arrvev ble definert av opptak $>$ 2 SD over normalt myokard og kvantifisert segmentalt. Pasientene ble fulgt opp i 5,5 år (gjennomsnitt), og i løpet av denne tiden ble 131 endepunkter registrert (126 dødsfall, 5 transplantasjoner). Overlevelseanalyser korrigert for bypasskirurgi/PCI, kjønn, diabetes, alder, bruk av CRT, ICD og mitralklaff- eller aortaklaff-kirurgi, viste at indeksen scar/EF var en bedre uavhengig prediktor for mortalitet enn forekomsten av arrmengde eller EF alene, og forfatterne konkluderte med at scar/EF har prognostisk verdi som overgår etablerte indekser.

Ventrikulære arytmier

Venstre ventrikkels systoliske funksjon angitt som ejejsjonsfraksjon (EF) er per dags dato det mest etablerte parameteren for å identifisere kandidater med risiko for plutselig hjertedød og som derfor trenger en ICD. I en prospektiv multisenterstudie ble 177 pasienter inkludert etter å ha gjennomgått hjerteinfarkt (114 ST-elevasjonsinfarkt, 63 non-ST-elevasjonsinfarkt). Det ble målt global *strain* ved hjelp av *speckle tracking*-ekkokardiografi for 16 segmenter. Post infarkt fikk 8 (4,5 %) pasienter en ventrikulær arytmi. EF var redusert i gruppen med arytmi 47 ± 15 % vs. 55 ± 9 % ($p=0,03$). Det var en markert reduksjon i global *strain* i gruppen som utviklet arytmi ($-14,4 \pm 4,8$ % vs. $-18,9 \pm 3,3$ %, $p < 0,001$). ROC-analyser viste at global *strain* var bedre til å predikere arytmi (AUC 0,79 (95% KI 0,64-0,94) vs. 0,63 (95% KI 0,39-0,88), $p=0,05$), med sensitivitet på 74 % and spesifisitet på 75 %. Optimal grenseverdi for global *strain* var $-17,5$ %, og overlevelseanalyser viste bedre overlevelse uten arytmi hos pasienter med global *strain* bedre enn $-17,5$ % ($p=0,01$). Kristina Haugaa og medforfattere kunne konkludere med at global *strain* er et potensielt verktøy for å selekttere post infarkt-pasienter som trenger ICD³.

Referanseliste

- 1 Tetsuari Onishi, Olusegun A Oyenuga, Stephanie C Haberman et al. The WISE Score: A new index for predicting outcome after cardiac resynchronization therapy using simple clinical data. *Circulation* 2011;124:A11338.. Ref Type: Abstract
- 2 Deborah H Kwon, Rory Hachamovitch, Zoran B Popovic et al. Scar/EF assessed by delayed hyperenhancement cardiac MRI is a novel viability index which independently predicts survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:A16939. Ref Type: Abstract
- 3 Kristina H Haugaa, Bjornar L Grenne, Jens-Uwe Voigt et al. Global strain by echocardiography is superior to ejection fraction to predict ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:A15136. Ref Type: Abstract

STRESS-EKKOKARDIOGRAFI

Bjørnar Grenne, Medisinsk avdeling, Sørlandet Sykehus Arendal

Stress-ekkokardiografi har høy sensitivitet og høy spesifisitet for identifikasjon av signifikant koronarsykdom. I motsetning til andre avanserte ikke-invasive koronarundersøkelser, som myokardscintigrafi/SPECT og CT-angiografi, er ikke stress-ekkokardiografi belemret med ioniserende stråling. Flere sesjoner omhandlet ny og interessant forskning om stress-ekkokardiografi.

O'Driscoll og medarbeidere fra St. Georges Hospital, London, presenterte en studie som vurderte prognostisk nytte av stress-ekkokardiografi hos gamle pasienter. 450 konsekutive pasienter ($84 \pm 3,7$ år) med koronarsuspekterte symptomer ble inkludert og fulgt i $2,1 \pm 1,1$ år etter stress-ekkokardiografi. Det var 217 kardiale hendelser og 63 dødsfall i oppfølgingstiden. Positiv stress-ekkokardiografi (definert som ny eller forverret *wall motion score* i ≥ 1 segment av venstre ventrikkel) var en sterk prediktor for kardiale hendelser, men ikke for total mortalitet. Ingen pasienter hadde alvorlige komplikasjoner. Forfatterne konkluderte med at stress-ekkokardiografi er trygt og nyttig også hos gamle pasienter.

Yao og medarbeidere fra St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York, hadde undersøkt den prognostiske betydningen av dyspné versus brystmerter hos pasienter henvist til stress-ekkokardiografi. 1335 pasienter ble inkludert og fulgt i $3,5 \pm 1,5$ år. Pasienter med dyspné som dominerende symptom hadde dårligere overlevelse enn pasienter med brystmerter ($2,3$ vs $1,4$ % dødsfall/år, $p=0,02$) til tross for at gruppene

ble utredet og behandlet likt. Antall segmenter med nyoppstått *wall motion*-defekt var sterkeste prediktor for kardiale hendelser i begge gruppene. Forfatterne konkluderte med at dyspné er et viktig symptom i den kliniske vurderingen av pasienter som henvises til stress-ekkokardiografi.

Yao og medarbeidere fra St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York, hadde også vurdert prognostisk nytte av stress-ekkokardiografi hos pasienter med høy arbeidskapasitet (≥ 10 MET). 970 pasienter som gjennomgikk stress-ekkokardiografi på tredemølle og som hadde høy arbeidskapasitet, ble inkludert. Pasientene ble fulgt i $3,4 \pm 1,5$ år. Det var svært få hendelser (hjerteinfarkt og død; $1,0$ % per år). Likevel var både *wall motion score*-indeks og antall segmenter med nyoppstått *wall motion*-defekt signifikante prediktorer for prognose. Konklusjonen av studien var at pasienter med høy arbeidskapasitet som er henvist til stress-ekkokardiografi, har god prognose, men at stress-ekkokardiografi også i denne populasjonen kan skille pasienter med lav og høyere risiko.

Reddy og medarbeidere fra University of Utah, Salt Lake City, hadde studert stress-ekkokardiografi med diskordant stress-resultat, dvs. normale ekkokardiografiske funn med unormale EKG-funn. 147 pasienter med diskordant resultat under stress-ekkokardiografi ble studert. Unormalt EKG var definert som ST-depresjon > 1 mm ved maksimalt stress/målfrekvens. Endepunktet var signifikant stenose ved koronar

angiografi eller CT-angiografi. En høy andel pasienter med diskordant stress-resultat (35 %) hadde signifikant koronarstenose. Denne andelen var uavhengig av om undersøkelsen ble gjort med fysiologisk stress

eller dobutamin. Forfatterne konkluderte med at diskordant resultat ved stress-ekkokardiografi ikke predikerer lav sannsynlighet for signifikant koronarsykdom.

DIVERSE PRESENTASJONER FRA AHA-KONGRESSEN: INTRAKORONAR ABCIXIMAB VED STEMI, ANTITROMBOTISK BEHANDLING VED NSTEMI-PCI, RIVAROKSABAN VED AKUTT KORONARSYNDROM OG PCI UTEN KIRURGISK BACK-UP

Dennis W. T. Nilsen, Hjereteavdelingen, Stavanger Universitetssykehus

Intrakoronar abciximab ved primær PCI ved STEMI

AIDA STEMI-studien (Abciximab Intracoronary versus intravenously Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction) presentert av Holger Thiele.

I denne studien ble intrakoronar sammenlignet med intravenøs bolusdose av abciximab ved primær PCI, og hypotesen var at intrakoronar administrasjon ville gi et bedre klinisk resultat.

Samtlige pasienter fikk ufraksjonert heparin 50-70 U/kg, ASA 500 mg og klopidogrel 600 mg (eller prasugrel 60 mg). 2.065 STEMI-pasienter behandlet med PCI ble randomisert til intrakoronar abciximab (n = 1032) eller intravenøs abciximab (n = 1033). Begge pasientgrupper ble behandlet med 12 timers infusjon av abciximab etter PCI.

Median alder var 63 år, 25 % var kvinner, 20 % var diabetikere, median BMI 28 kg/m² og median LVEF var 50 %. Prosentvis fordeling av infarkt-relaterte årer: LAD 43 %, LCX 13 %, RCA 44 %, LM 0,4 %, og bypass-graft i 0,2 %. Aspirasjonstrombektomi ble utført hos 21 %, metall stenter (BMS) ble anvendt hos 66 % og 89 % hadde TIMI 3-blodstrøm post-PCI.

Det primære endepunktet som bestod av død, reinfarkt eller hjertesvikt, opptrådte hos 7,0 % av pasientene som fikk abciximab intrakoronart vs. 7,6 % hos dem som fikk middelet intravenøst under prosedyren (p = 0,58). Det var kun hjertesvikt som skilte de to gruppene (2,4 % vs. 4,1 %, p = 0,04). Det var ingen forskjell i hjerneslag (0,5 % vs. 0,7 %, p = 0,7), stenttrombose (1,7 % vs. 2,0 %, p = 0,65) eller livstruende GUSTO-blødninger (2,6 % vs. 1,8 %, p = ns), og i forbindelse med bolusdosene ble det ikke påvist forskjell i hemodynamikk (0,1 % vs. 0,6 %, p = 0,06) eller livstruende arytmier (1,7 % vs. 2,1 %, p = 0,22). Infarktstørrelsen var lik i de to gruppene (p = 0,74).

Konklusjon: Intrakoronar abciximab bedret ikke det kombinerte endepunktet sammenlignet med intravenøs abciximab ved primær PCI og reduserte heller ikke infarktstørrelsen, men det var heller ingen overvekt av bivirkninger forbundet med den intrakoronare administreringen av dette medikamentet. *AIDA STEMI* er en viktig studie innenfor intervensjonskardiologi siden intrakoronar anvendelse av abciximab hittil kun har vært basert på observasjonelle og små randomiserte studier med inkonsistente funn.

Antitrombotisk behandling ved NSTEMI-PCI

ISAR-REACT 4-studien (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 4) presentert av Adnan Kastrati, München.

I studien evaluerte man effekten av ufraksjonert heparin/abciximab (n=861) versus bivalirudin (n=860) gitt i forbindelse med PCI av NSTEMI-pasienter, og hypotesen var at pasientene ville profitere best på kombinasjonsbehandlingen.

Dosering var: heparin 70 U/kg, abciximab 0,25 mg/kg bolus, deretter 0,125 µg/kg/min i 12 timer. Bivalirudin 0,75 mg/kg, etterfulgt av 1,75 mg/kg/h i forbindelse med PCI. Samtlige pasienter hadde i forkant fått ASA \geq 325 mg og klopidogrel 600 mg. Klopidogrel ble kontinuert i minst 6 måneder. ACT ble målt rutinemessig under PCI-prosedyren.

"Culprit lesion" var lokalisert til LAD hos 37 % av pasientene. Gjennomsnittlig kardiameter og lengde av lesjon var henholdsvis 3 og 18 mm, medikamentavgivende stent ble anvendt hos 89 % og 94 % hadde TIMI 3-blodstrøm etter utført PCI.

Det primære endepunktet (død, reinfarkt, "urgent target vessel" revaskulering eller "major bleeding") forekom hos 10,9 % av pasienter behandlet med heparin/abciximab versus 11,0 % i bivalirudigruppen, $p = 0,94$. Større blødninger forekom hos 4,6 % versus 2,6 % ($p = 0,02$) og sikker stenttrombose hos 0,6 % versus 0,7 %.

Konklusjon/anbefaling: Bivalirudin var ikke dårligere enn kombinasjonen av ufraksjonert heparin og abciximab og bør foretrekkes ved PCI av NSTEMI-pasienter forhåndsbehandlet med ASA og klopidogrel. Heparin/abciximab bør forbeholdes pasienter som ikke er forbehandlet med ASA og klopidogrel.

Tilleggsbehandling med rivaroksaban ved akutt koronarsyndrom

ATLAS ACS 2-TIMI 51 ble presentert av C. Michael Gibson.

Rivaroksaban er en ny oral anti-Xa antagonist med dokumentert sikkerhet og effekt ved atrieflimmer og venøs trombo-

embolisme. I ATLAS ACS-TIMI 46 (fase II-studie) ble rivaroksaban anvendt i tillegg til ASA og klopidogrel ved akutt koronarsyndrom (ACS). Den største gevinsten i forhold til sikkerhet og effekt ble oppnådd med doser på 2,5 og 5 mg. Man gikk videre med disse dosene i ATLAS ACS 2-TIMI 51 (fase III-studie). Pasienter med ACS ble randomisert i forholdet 1:1:1, til enten rivaroksaban 2,5 mg daglig, 5 mg daglig eller placebo.

Ved studiestart sto pasientene på ASA (98,7 %), tienopyridin (93 %), statin (83,5 %), beta-blokker (66,4 %) og ACE hemmer (39,4 %).

Totalt 15 526 pasienter ble inkludert ved 766 sentra i 44 land (5,5 % in Nord-Amerika), 5174 til 2,5 mg rivaroksaban, 5176 til 5 mg rivaroksaban og 5176 til placebo. Behandlingsvarigheten var 13,1 måneder. Baseline-karakteristika var tilsvarende i alle gruppene. 37 % av pasientene var \geq 65 år, 73 % var hvite, 32 % hadde diabetes mellitus og 27 % hadde tidligere gjennomgått hjerteinfarkt. Median kroppsvekt var 78 kg, og median kreatinin clearance var 85 ml/min. Indeksdiagnosene var STEMI hos 50 %, non-STEMI blant 26 % og ustabil angina hos 24 %. Omlag 61 % ble revaskularisert enten med PCI eller bypasskirurgi.

Median oppfølgingstid var 2 år. Det primære endepunktet (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og hjerneslag) var signifikant lavere i rivaroksaban-gruppen sammenlignet med placebo (8,9 % vs. 10,7 %, HR 0,84, 95 % KI 0,74-0,96, $p = 0,008$). Gevinst ble oppnådd i begge doseringsarmene. Kardiovaskulær mortalitet (3,3 % vs. 4,1 %, $p = 0,04$) og hjerteinfarkt (5,5 % vs. 6,6 %, $p = 0,047$) ble redusert, mens slagfrekvensen var tilsvarende (1,6 % vs. 1,2 %, $p = 0,25$). Stenttromboseraten var lavere (2,3 % vs. 2,9 %, $p = 0,02$). Resultatene var stort sett signifikante i alle subgrupper, med unntak av pasienter med tidligere hjerneslag og TIA.

Det primære sikkerhetsendepunktet, definert som non-bypassoperasjon-relatert større TIMI-blødning, var signifikant økt hos rivaroksaban-pasientene sammenlignet med placebo (2,1 % vs. 0,6 %, HR 3,96, 95 % KI 2,46-6,38, $p < 0,001$). Det ble også påvist en høyere rate av mindre TIMI-blødning (1,3 % vs. 0,5 %, $p = 0,003$) og intrakraniale blødninger (0,6 % vs. 0,2 %, $p = 0,003$).

p = 0,0009) hos pasienter behandlet med rivaroksaban. Blødningsfrekvensen var høyere etter 6 måneder, med høyere rater hos eldre individer og hos individer med liten kroppsvekt.

Den største effekten på iskemiske endepunkter ble oppnådd med 2,5 mg-dosen. Begge doser gav tilsvarende økning i non-bypassrelatert større TIMI-blødning sammenlignet med placebo.

Prematur diskontinuering av medikament ble registrert hos 26,9 % av pasienter på 2,5 mg daglig, hos 29,4 % på 5 mg daglig og hos 26,4 % i placeboarmen. Medikament-compliance ble registrert hos 94 % av pasientene, 85 % av behandlingstiden. Økning av alanin aminotransferase over 3x øvre normalgrense ble funnet hos 0,2 % av pasientene i hver behandlingsarm.

Konklusjon: ATLAS-ACS-2 TIMI 51 viser at en liten dose med rivaroksaban i tillegg til dobbel platehemmer-terapi i 13,2 måneder gir en signifikant reduksjon av mortalitet og iskemiske hendelser sammenlignet med placebo hos ACS-pasienter. Rivaroksaban gav en signifikant 4 x økning av non-CABG-relatert stor TIMI-blødning og 3 ganger økning av intrakraniale blødninger. Størst effekt ble oppnådd med 2,5 mg rivaroksaban daglig.

Kommentar: ATLAS-ACS-2 TIMI 51 er den første studien som har kunnet påvise en tilleggsgevinst av lav-dose antikoagulasjon gitt i tillegg til dobbel platehemmer-terapi. Den mest optimale dosen (2,5 mg daglig) er kun en fjerdepart av den anbefalte dosen ved atrieflimmer (20 mg daglig). Pasientene i denne studien anvendte enten klopidogrel eller ticlopidin i bunn, og det er rimelig å anta at kombinasjon av rivaroksaban med enten prasugrel eller ticagrelor vil være forbundet med høyere blødningsrisiko, og inntil annen dokumentasjon foreligger kan sistnevnte kombinasjonsbehandling ikke anbefales.

PCI uten kirurgisk back-up

CPORT-E-studien (Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team-E).

I henhold til *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) -retningslinjer er primær PCI en klasse IIb-indikasjon og elektiv PCI en klasse III-indikasjon ved institusjoner uten kirurgisk back-up.

I CPORT-E ble elektive PCI-pasienter randomisert til PCI-behandling ved sentra uten kirurgisk back-up eller med 24/7 kirurgisk beredskap, i forholdet 3:1. Studien hadde en «non-inferiority»-design.

Det ble inkludert totalt 18568 pasienter ved 60 sentra; 13981 til PCI-sentra uten kirurgisk back-up og 4515 til sentra med denne beredskapen. Median prosedyrevolum var 150. Baseline-karakteristika var tilsvarende. Ca. 80 % av pasientene var hvite, 39 % hadde diabetes mellitus, 43 % hadde tidligere gjennomgått et hjerteinfarkt og 31 % hadde tidligere vært behandlet med PCI. 64 % ble behandlet for ACS, og 23 % var hasteprosedyrer. Fordelingen mellom 1-, 2- og 3-kar-sykdom var tilsvarende (28-34 %), 3 % ble behandlet for venstre hovedstammestenoze og 9 % fikk behandlet et venegraft.

Som forventet ble det i henhold til studiedesign flere laboratoriebesøk ved sentra med kirurgisk back-up (1,73 vs. 1,28, p < 0,0001). Mislykket PCI forekom oftere ved sentra uten kirurgisk back-up, både på pasientnivå (3,4 % vs. 2,5 %, p < 0,0001) og på lesjonsnivå (6,6 % vs. 5,9 %, p = 0,047).

Det primære endepunktet, definert som total mortalitet ved 6 ukers oppfølging, var tilsvarende ved sentra uten som ved sentra med kirurgisk back-up (0,91 % vs. 0,93 %, p for noninferiority < 0,05, p for superiority = 0,94). Andre endepunkter (blødning, vaskulære hendelser med behov for operasjon, hjerneslag og nyresvikt) var tilsvarende (p > 0,05 for all). Behov for haste-bypass-kirurgi var 0,1 % vs. 0,22 %, p = 0,05, mens raten av ikke-planlagte hjertekateteriseringer var 4,41 % vs. 3,35 %, p = 0,002 og ikke-planlagte PCI var 2,11 % vs. 1,32 %, p = 0,001.

Konklusjon: I denne studien, som ikke inkluderte primær PCI, ble det ved 6 ukers oppfølging påvist et tilsvarende utkomme ved sentra uten sammenlignet med sentra med kirurgisk back-up, selv om PCI-suksess og behov for ikke-planlagt hjertekateterisering var noe bedre ved sentra med kirurgisk back-up.

Kommentar: Resultatene av CPORT-E studien taler for at primær og elektiv PCI bør sidestilles i de amerikanske anbefalingene.