

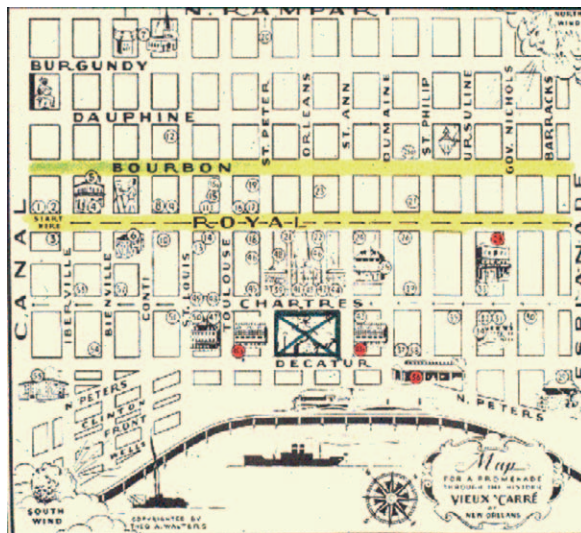


ACC-KONGRESSEN I NEW ORLEANS 2.-5. APRIL 2011

Årets ACC-kongress ble arrangert i New Orleans, i Ernest M. Morial Convention Center ved siden av Mississippi. Den delen av byen jeg fikk se (kongressområdet og hotellområdet nær French Quarter), viste lite spor etter orkanen Katrinas herjinger i 2005, men så skal jo dette området ikke ha vært av de mest lavtliggende og utsatte heller. Amerikanske kollegaer fortalte imidlertid at i andre områder av byen sto det fortsatt mange fraflyttede vannskadede hus. Orkanen skal ha lagt ca. 80 % av byområdet under vann og nær 1500 personer omkom.

Uten å ha de eksakte tallene, hadde man bestemt inntrykk av at det var langt færre deltakere enn det jeg kan huske fra tidligere ACC-kongresser. Jordskjelvet i Japan var i følge arrangørene en medvirkende årsak til dette. Så veldig mange nordmenn vart det heller ikke å se. Kanskje ikke så rart. De lange USA-turene er krevende, og invitasjonene fra industrien stadig sjeldnere. Dessuten kreves det litt tålmodighet å ta seg inn i dette landet. På vei frem mistet to av de seks norske legene som kom med samme flyrute som meg, planlagt fly videre fra Houston fordi vi bare hadde 2 timer på å komme gjennom immigrasjonskontrollen. Hjemover mistet vi alle de fly som var å miste, så reisen tok over 24 timer. Endelig vel hjemme var bagasjen et helt annet sted i verden. Men viktigst: kongressen hadde vært faglig bra og reisefølget hyggelig. I det følgende bringer vi referater fra en god del av kongressens høydepunkter.

Olaf Rødevand, redaktør



CRT-INDIKASJONER OG HVORDAN FINNE RESPONDERE

Kristina Hermann Haugaa, Kardiologisk avdeling,
Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Gjeldende indikasjoner for kardial resynkroniseringsterapi (CRT) er optimalt medikamentelt behandlede hjertesviktpasienter med EF < 35 %, QRS-bredde > 120 ms og NYHA-klasse 3-4. Etter flere års erfaringer er andelen pasienter som ikke responderer på behandlingen fortsatt ca. 30 %.

I en ekspertpaneldiskusjon bestående av S. Saba, J. Gorcsan og P. Soman, alle fra Pittsburgh USA, og M. Schalij fra Leiden i Nederland ble indikasjonene og mulige forbedringer av disse gjennomgått.

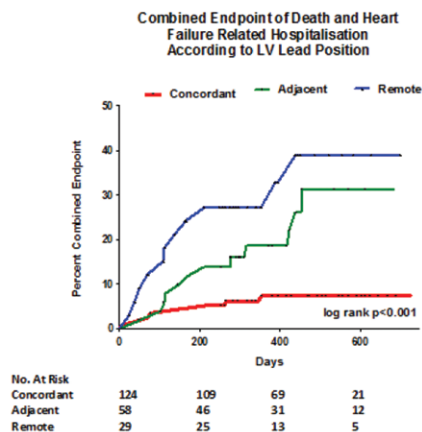
Det er enighet om at dyssynkroni fører til mekanisk ineffektivitet med påfølgende negative biologiske effekter og at dette kan forbedres av CRT. Det har vært store forhåpninger knyttet til at ekkokardiografiske metoder kan selektere pasienter til CRT. Etter at to ekkostudier var negative for å predikere respons på CRT (*PROSPECT* og *RethinQ*), snudde opinionen imidlertid de senere år. De nyeste studiene viser nå at ekkokardiografi kanskje kan være nyttig likevel. Delgado og medarbeidere undersøkte 397 pasienter med iskemisk hjertesvikt og undersøkte sammenhengen mellom mortalitet og hospitalisering av hjertesvikt og mekanisk dyssynkroni, ledningsposisjon og estimat av regionalt arrevev¹. De viste at fravær av signifikant dyssynkroni målt med radial strain var assosiert med dårligere prognose. Sagt med andre ord, å påvise dyssynkroni ved seleksjon var forbundet med bedre CRT-respons.

Optimal ledningsposisjon er vurdert som viktig for å respondere på CRT. Hvis venstre ventrikkelledningen er plassert i et arrområde, er muligheten for respons dårligere. Ikke bare lokalt arrevev, men også total mengde arrevev påvirker CRT-respons². Grunnet større mengde arrevev er posisjonen av ledningen som skal stimulere venstre ventrikkel, viktigere hos pasienter med iskemisk kardiomyopati sammenlignet med

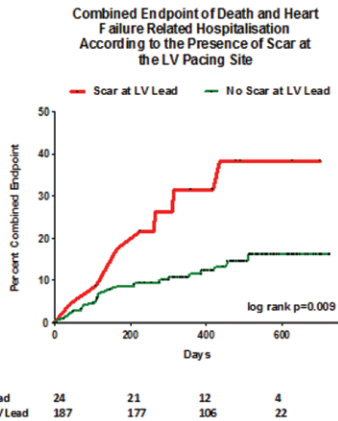
hos pasienter med ikke-iskemisk dilatert kardiomyopati.

Viktigheten av venstre ventrikkels ledningsposisjon ble presentert i *TARGET*-studien (Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: a randomised controlled trial). Denne studien ble presentert av førsteforfatter F. Z. Kahn og var utført ved to sykehus i Cambridge. De inkluderte 110 pasienter med iskemisk kardiomyopati som fikk CRT med standard ledningsposisjon og sammenlignet dem med 110 pasienter som fikk CRT med ekkoveiledet ledningsposisjon for venstre ventrikkel (LV). Det ble brukt radial strain med *speckle tracking*-teknikk for å bestemme det senest aktiverte myokardsegmentet. Dette segmentet ble angitt som optimal ledningsposisjon.

Overlevelseskurvene vist nedenfor var signifikant bedre om LV-ledningen ble plassert i senest aktiverte segment (concordant) og dårligst om ledningen ble plassert > 2 segment i fra senest aktiverte segment (remote) (figur 1).



Figur 1. Effekt av ledningsposisjon. Fra *TARGET* study av FZ Khan, ACC 11



Figur 2. Effekt av arreve i det pacede området. Fra TARGET study av FZ Khan, ACC 11

Prognosen var også bedre om LV-ledningen ikke var plassert i et arrområde (figur 2).

Konklusjonen på TARGET-studien var at dyssynkroni ved studiestart, ledningsplassering i det senest aktiverte segmentet og pacing utenfor arreve var forbundet med bedret respons på CRT.

Det ble også referert til FREEDOM-studien som har vist at nytten av AV- og VV-optimalisering etter CRT-implantasjon er av begrenset verdi³. Derfor er det helt avgjørende at seleksjonen av pasienter blir korrekt.

Per i dag inkluderes pasienter med NYHA-klasse 4, og det er ingen nedre grense for EF. Imidlertid er det sannsynligvis også en grense for hvor langtkommen hjertervikten er for å kunne respondere på CRT. Dessverre er det ingen enkel måte å finne ut hvilke pasienter som er for dårlige for å respondere på CRT behandling.

Eksperterpanelet gav følgende anbefalinger for å finne CRT-respondere:

Hvem responder sannsynligvis på CRT?

- Ikke-iskemisk dilatert kardiomyopati
- QRS > 150 ms
- Venstre grenblokk
- Påvist mekanisk dyssynkroni ved ekkokardiografi, (anbefalt metode: radial strain)
- Optimal LV-ledningsposisjon
- Ikke arreve

Hvem responder sannsynligvis ikke på CRT?

- Iskemisk dilatert kardiomyopati
- QRS 120-150 ms
- Ikke venstre grenblokk
- Mye arreve

Referanser

- 1 Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M et al. Relative merits of left ventricular dyssynkroni, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:70-8.
- 2 Adelstein EC, Tanaka H, Soman P et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32:93-103.
- 3 Abraham WT, Gras D, Yu CM, Guzzo L, Gupta MS. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2010;159:944-8.



She's got such a narrow mind, when she walks fast her earrings bang together!

JOHN CANTU

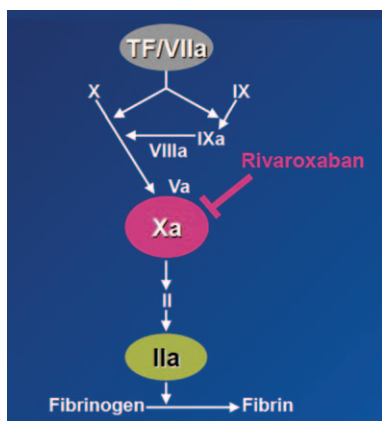
NYTT OM ANTI-TROMBOTISK BEHANDLING

Sigrun Halvorsen, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål

MAGELLAN – tromboseprofylakse hos indremedisinske pasienter: kan vi erstatte enoksaparin-sprøyter med rivarokksaban-tabletter?

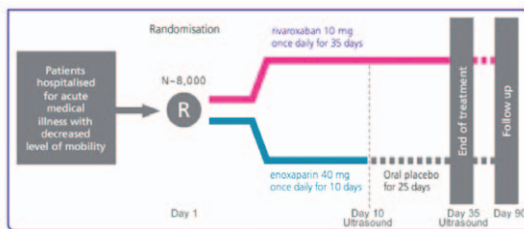
I MAGELLAN-studien sammenliknet man 10 mg rivarokksaban (1 tablett) daglig i 35 dager mot enoksaparin 40 mg subkutant (Klexane®) daglig i 10 dager. Rivarokksaban (Xarelto®) er et nytt peroralt antikoagulasjonsmiddel (figur1) og er allerede registrert i Norge på indikasjonen forebyggelse av venøs tromboembolisme (VTE) hos pasienter som får innsatt hofteledds- eller kneleddsprotese. Det har også vist seg å være like godt som warfarin når det gjelder forebyggelse av trombeemboliske hendelser hos pasienter med atrieflimmer (ROCKET-AF-studien), og nå ville man se om det kunne erstatte lavmolekylært heparin som tromboseprofylakse hos alvorlig syke indremedisinske pasienter. Risiko for DVT og LE er betydelig økt hos disse pasienter, og det ser ut som risikoen er økt også utover hospitaliseringsperioden. Man ville derfor strekke behandlingen med rivarokksaban til 35 dager.

Studien var dobbel blind og inkluderte ca. 8101 pasienter (infeksjoner,



Figur1. Rivarokksaban er en faktor Xa-hemmer

hjertesvikt, respirasjonssvikt, slag, cancer, inflammatoriske/reumatiske tilstander). Studiedesign er vist i figur 2. Gjennomsnittsalder var 71 år, og pasientene var hospitalisert i gjennomsnitt 11 dager. Det var 2 primære sammensatte, endepunkt: 1) Effektendepunkt: asymptomatisk eller symptomatisk DVT, LE eller død pga. disse tilstander og 2) Sikkerhetsendepunkt: alvorlig (major) eller klinisk relevant blødning.



Figur 2: MAGELLAN-studien.

Målet var å vise at rivarokksaban var like effektiv som enoksaparin etter 10 dagers behandling og mer effektiv enn enoksaparin ved 35 dagers behandling. Det klarte de: Etter 10 dager forekom det primære effektendepunkt hos 2,7 % i begge grupper og etter 35 dager hos 4,4 % i rivarokksaban vs 5,7 % i enoksaparingruppen (p=0,02). Det var imidlertid økt risiko for blødning i rivarokksabangruppen, både etter 10 og 35 dagers behandling. Man konkluderte derfor med at det ikke var grunnlag for å anbefale rivarokksaban framfor enoksaparin på denne indikasjon. Det vil bli gjort subgruppeanalyser for å se nærmere på om det er noen pasientgrupper som kunne profitere på behandling med rivarokksaban uten at de får økt blødningstendens, men de foreligger ikke enda, og hovedstudien er heller ikke publisert annet enn som presentasjon på ACC.

Vurdering: Selv om behandling med rivarokksaban i 35 dager var mer effektiv enn enoksaparin til å hindre DVT/LE, var behandlingen forbundet med økt tendens

til blødninger. Foreløpig ser det ikke ut som rivaroksaban har noen plass i profylakse av DVT og LE hos alvorlig syke indremedisinske pasienter, men det er mulig at subgruppeanalyser kan vise at spesielle pasientgrupper kan profitere på denne behandlingen. Siden det er en tablett og ikke en sprøyte, ville det forenkle behandlingen i mange tilfeller.

EXCELLENT - hvor lenge skal vi gi dobbel platehemmende behandling etter innleggelse av medikamentfrigjørende stenter?

Varigheten av dobbel platehemmende behandling etter innleggelse av medikamentfrigjørende stenter (DES) er omdiskutert. I dag anbefaler de fleste 12 mnd. behandling. Denne behandlingen er imidlertid både kostbar og forbundet med risiko for blødninger, og man diskuterer om kortere behandlingsvarighet kan være tilstrekkelig. I EXCELLENT-studien sammenliknet man dobbel platehemmende behandling (DAT), dvs. ASA og klopidoogrel, i 6 måneder versus 12 måneder etter implantasjon av en DES.

Studien var en åpen multisenterstudie med en 2x2 faktoriell design hvor man både sammenliknet 2 typer medikamentstenter (everolimus- eller sirolimusfrigjørende stent) og 2 ulike varigheter av DAT. Resultatene av sammenlikning av stenttypene er presentert tidligere; nå var det varigheten av DAT det dreide seg om.

Studien var designet som en *non-inferiority*-studie. Man ønsket altså å vise at 6 måneders behandling var like bra som 12 måneders behandling. Primært endepunkt var "target vessel failure" etter 12 måneder, definert som kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller klinisk drevet revaskularisering av karet. Studien inkluderte 1443 pasienter med koronarsykdom. Det var ingen signifi-

kant forskjell mellom behandlingsgruppene når det gjaldt det primære endepunkt, og studien oppfylt også de presensifiserte statistiske kravene til *non-inferiority*. Sekundære endepunkt, som bl.a. gikk på trygghet ved de to behandlingsvarighetene, var heller ikke signifikant forskjellige (se tabell 1).

Subgruppeanalyser avslørte en betydelig interaksjon mellom behandlingsvarighet og diabetesstatus hvor resultatene var klart i favør av 12 måneders behandling hos diabetikere. I tillegg viste det seg at 6 måneders behandling så ut til å være like bra som 12 måneders behandling bare hos pasienter med everolimus-stent; ikke hos dem med sirolimus-stent. Dr. Gwon fra Korea presenterte studien. Han mente at i alle fall hos lav-risikopasienter uten diabetes behandlet med 2. generasjons DES (everolimus), kan vi trygt avslutte klopidoogrel etter 6 mnd, særlig dersom pasienten har stor risiko for blødning eller skal gjennomgå kirurgi.

På *Hot-line*-sesjonen ble studien kritisert både for valg av primært endepunkt og for sitt lave antall pasienter. Man mente at "target vessel revaskularisering" var et dårlig mål for effekten av platehemmende behandling, og det er det vanskelig å være enig i. Videre er det viktig å være klar over at studien, pga. sitt lave antall pasienter, ikke hadde tilstrekkelig statistisk styrke til å studere effekt på hardere endepunkter som død, hjerteinfarkt eller stenttrombose. Det trengs derfor større randomiserte studier før vi kan trekke noen sikre konklusjoner av dette i praksis. Det foregår en slik studie i Tyskland, *ISAR SAFE*, som er planlagt å inkludere 6000 pasienter. Pasientene randomiseres etter 6 måneder til enten nye 6 måneder med dobbel platehemming eller overgang til ASA alene. Den amerikanske *DAPT*-studien sammenlikner 12 måneder med 30 måneder DAT og skal inkludere hele 15000 pasienter.

Vurdering: EXCELLENT-studien

hadde ikke statistisk styrke til å studere effekt av DAT-varighet på harde kliniske endepunkter. Resultatene er oppmuntrende, men etter min mening må vi vente på resultatene av

	6 mnd. beh (n=716)	12 mnd. beh (n=712)	Hasardratio (95% KI)	p-verdi
Primært endepunkt	4,7 %	4,4 %	1,17 (0,73-1,89)	NS
Sekundære endepunkt				
Sikkerhet - sammensatt	3,4 %	3,1 %	1.13 (0,64-1,99)	NS
MACCE	7,5 %	8,4 %	0.98 (0,68-1,40)	NS

Sikkerhet - sammensatt: død, MI, cerebrovaskulære hendelser, stenttrombose eller alvorlig blødning
MACCE: "major adverse cardiac and cerebrovascular events"

større randomiserte studier før vi kan trekke noen sikre konklusjoner om optimal varighet av DAT etter innleggelse av DES. Likevel kan vi vel hos lav-risikopasienter uten diabetes avslutte klopidogrel etter 6 mnd., dersom pasienten har stor risiko for blødning eller skal gjennomgå kirurgi.

Rutinemessig testing av blodplateraktivitet?

Det var mange sesjoner på ACC om testing av blodplateraktivitet, men relativt lite nytt kom fram. Uttrykket "high on treatment platelet reactivity" går igjen i alle slike sesjoner og er nyttig å merke seg. Det er fortsatt uavklart hva som er den optimale metode til å måle blodplateraktivitet, hva som er optimal grenseverdi for blodplateraktivitet under pågående platehemmende behandling, og hva som er best behandlingsstrategi dersom pasienten har vedvarende høy plateraktivitet til tross for pågående klopidogrel-behandling. Endelig er det noen som argumenterer for at man i tillegg eller istedenfor å måle plateraktivitet, bør gjøre gentesting for å plukke ut dem med CYP2C19 "loss of function"-alleler; disse pasienter har redusert eller helt manglende evne til å omdanne klopidogrel til sin aktive form.

GRAVITAS-studien som ble presentert på AHA 2010, viste at hos pasienter med vedvarende høy blodplateraktivitet under pågående klopidogrelbehandling, var ikke 150 mg klopidogrel daglig i 6 måneder bedre enn 75 mg daglig med hensyn til å hindre primært endepunkt (kardiovaskulær død, reinfarkt eller stenttrombose) (1). På ACC ble GRAVITAS gene study presentert, og som forventet viste den at hos dem med 1 eller 2 CYP2C19 "loss of function"-alleler (reduert evne til å omdanne klopidogrel til aktiv metabolitt), hjalp det ikke å doble klopidogrel-dosen. TRIGGER-PCI, som er en liknende studie hvor de med høy plateraktivitet ble randomisert til enten klopidogrel eller prasugrel, ble stoppet prematurt i mars 2011 pga. lavt antall hendelser og dermed liten sjanse til å finne noen forskjell mellom behandlingsgruppene. Man har altså foreløpig ingen dokumentasjon for hvil-

ken strategi man skal velge dersom man tester pasienten og finner vedvarende høy blodplateraktivitet til tross for pågående klopidogrelbehandling. Etter min mening er det logiske etter GRAVITAS-resultatene å endre behandlingsregimet til et alternativt medikament, eks. prasugrel eller ticagrelor. Men denne strategien har vi foreløpig ingen dokumentasjon for i form av studier med kliniske endepunkt. Derfor er man fortsatt tilbakeholden med å anbefale rutinemessig testing, det gjelder både testing av blodplateraktivitet og CYP2C19-genotype.

De nye amerikanske NSTEMI-retningslinjene (2) åpner for at man skal kunne teste utvalgte pasienter (klasse IIb-anbefaling) og ble mye diskutert på ACC. I retningslinjene står det at testing av platefunksjon eller genotype kan overveies, særlig hos pasienter med residiverende ACS-episoder til tross for pågående behandling med klopidogrel, og hos pasienter som gjennomgår høy-risiko-prosedyrer. Men retningslinjene undertreker gang på gang at vi fortsatt venter på resultat av kliniske studier som viser at slike strategier med testing før valg av blodplaterhemmende behandling bedrer pasientens prognose. En enklere strategi, som mange etter hvert argumenterer for, er å sette alle ACS pasienter på ett av de nye, mer effektive platehemmende medikamentene som ikke har den variabilitet i effekt som klopidogrel har (prasugrel eller ticagrelor). Da slipper man unna rutinemessig testing.

Referanser:

1. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. for the GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105
2. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Jneid H, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:e215-367.



TAVI - REVOLUSJONEN RULLER VIDERE.

Christian Hall, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål

Årets ACC-kongress inneholdt en stor nyhet for TAVI (Transcatheter aortic valve implantation)-interesserte. Resultatene fra PARTNER-studiens kohort A ble offentliggjort. PARTNER-studien bestod av to deler. PARTNER kohort B ble offentliggjort i fjor og var av en undersøkelse av pasienter med aortastenose som ble avslått for kirurgi. De ble randomisert til optimal medikamentell behandling eller TAVI. TAVI-gruppen hadde 20 % absolutt bedring (50 vs 30 %) i 1 års overlevelse. I retrospekt kan man undres over at denne undersøkelsen ble gjort når man ser hen til den dårlige prognose ved alvorlig symptomgivende aortastenose. TAVI i denne situasjonen kan nesten anses som livreddende.

PARTNER kohort A er betydelig mer interessant. I denne del av studien ble pasienter med høy operativ risk som ble akseptert for kirurgisk behandling, randomisert til enten kirurgi eller TAVI. Målet med studien var å vise at TAVI var "non-inferior" i forhold til kirurgisk behandling.

699 pasienter med median alder 84 år ble inkludert fra 26 sentere i USA, Canada (3 sentere) og Tyskland (1 senter). I TAVI-gruppen var det 244 transfemorale og 104 transapikale inngrep.

Hovedresultater:

Etter 30 dager var det færre dødsfall i TAVI-gruppen, men det var ikke signifikant forskjell. Etter ett år var antall dødsfall omtrent likt i de to gruppene, og resultatet oppfylte det predefinerte krav til "non-inferiority".

Oppsummert viser resultatene at TAVI ikke var dårligere enn kirurgi når det

gjaldt mortalitet. Det var økt hyppighet av slag i TAVI-gruppen. Kirurgi hadde større forekomst av atrieflimmer (16 % vs 8,6 %, $p < 0,001$) og større blødninger (19,5 % vs 9,3 % $p < 0,001$). Det var flere vaskulære komplikasjoner i TAVI-gruppen (11% vs 3,2% $p < 0,001$). Symptombedring (NYHA-klasse og 6 minutters gangtest) var høyere i TAVI-gruppen etter 30 dager, men ikke etter et år.

Kommentar:

TAVI virker likeverdig med kirurgi for høyrisikopasienter, i alle fall innefor ett års perspektiv. Det er noe høyere slagfrekvens i TAVI-gruppen, men denne forventes redusert med økende erfaring hos operatørene, mindre dimensjoner på utstyret (PARTNER ble gjort med 1. generasjon utstyr, slankere utstyr er nå på markedet i Europa) og evt. med bruk av utstyr for å beskytte mot embolisering under inngrepet.

Langtidsobservasjon mangler fortsatt. Det er to spørsmål som er uavklart. Vil aortainsuffisiensen som mange av TAVI-pasientene har i lett eller moderat grad bli et problem på lengre sikt? Vil protesene holde eller vil de degenerere i større grad enn kirurgisk implanterte klaffer (sannsynligvis lite trolig da det er samme materiale som brukes).

Alan Cribier som gjorde den første humane TAVI, feirer 10 års jubileum for inngrepet neste år. Han holdt et oversiktsforedrag om status i Europa: Lengste pasient-observasjonstid etter TAVI er nå 7,5 år. Totalt antall implanterte klaffer antas å nå 30 000 i inneværende år. Indikasjonene er i ferd med å utvides i Europa. Friskere pasienter som kjenner mulighetene, fremmer sine ønsker og får dem etter hvert oppfylt. Det hadde vært ønskelig at dette hadde skjedd kontrollert og i form av studier. Med andre ord: Vi trenger en europeisk PARTNER II med dagens utstyr

Endepunkt	TAVI (%)	Kirurgi (%)	
30 dagers mortalitet	3,4	6,5	
1 års mortaltet	24,2	26,8	
Alvorlig slag 30 dager	3,8.	2,1	($p=0,20$)
Alvorlig slag 1 år	5,1	2,4	($p=0,07$)
Alle slag eller TIA 30 dager	5,5	2,4	($p=0,04$)
Alle slag eller TIA 1 år	8,3	4,3	($p=0,04$)

	Bergen	Feiring	Oslo	Tromsø	Trondheim	Totalt
Utstyr	CoreValve	CoreValve	Edwards	CoreValve/ Edwards	Edwards	
Totalt antall hittil						
	37	10	41	72	15	175
Herav transapikalt						
	-	-	23	43	15	81
Antall forventet 2011						
	40	-	40	25	25	130

som studerer pasienter med lavere kirurgisk risiko.

Med velvilje fra de norske sentrene som har TAVI-erfaring er følgende oversikt satt opp over status i Norge pr. mai 2011:

Takk til Øyvind Bleie, Yngvar Myreng, Bjørn Bendz, Terje Steigen og Knut Hegbom for innrapportering av tallene.

VALG AV MEDIKAMENTELL BLODTRYKKSBEHANDLING HOS DIABETIKERE - THE NAGOYA HEART STUDY

Jan Hysing, Medisinsk avdeling, Sykehuset Telemark, Skien

Når blodtrykket skal behandles hos hypertonicere uten andre sykdommer eller risikofaktorer, synes de fleste substansklasser i utgangspunktet å være likeverdige. Det viktigste måleparameteret som er av betydning, er at behandlingen senker blodtrykket. Mange hypertonicere har imidlertid komorbiditet i form av diabetes mellitus, koronarsykdom eller hjertesvikt. For disse pasientene tilpasser en gjerne det medikamentelle regimet og velger antihypertensiva spesielt egnet for pasientens komorbiditet. Eksempel på dette er bruk av betablokker til en koronarsyke hypertonicere

Hensikt med the Nagoya Heart Study

ACE-hemmere har i flere studier vist å bremse utviklingen av diabetisk nefropati hos type 1-diabetikere. Angiotensin-reseptorblokkere (ARB)-preparater har likeledes i flere studier dokumentert å kunne

forsinke utvikling av diabetisk nefropati hos type 2-diabetikere. Hvorvidt den vanligste komplikasjonen til hypertensjon, nemlig hjerneslag eller hjerteinfarkt, påvirkes spesielt gunstig av disse substansklassene, er fra disse tidligere nefropati-studiene ikke kjent. Dette fortrinn ved ARB ved diabetes blir i *Nagoya heart study* utfordret. Studien stiller spørsmålet om valsartan reduserer den kardiovaskulære morbiditet mer enn amlodipin.

Design og gjennomføring

Denne multisenterstudien ble gjennomført i perioden 2004-2010 ved 46 sentere i Japan. Den var initiert av forskere fra Nagoya og var finansiert med støtte fra lokale forskningsfond (uten industristøtte). Studien inkluderte 1150 pasienter med hypertensjon og diabetes mellitus type 2. Pasienter med nyresvikt (kreatinin > 220 mmol/l) ble ekskludert, likeledes pasienter

med hjertesvikt (EF < 40 %). Pasientene ble randomisert til antihypertensiv behandling med valsartan eller amlodipin "open label", og doseringen ble titrert opp med 4 ukers intervaller slik at blodtryksverdiene ved kontroll ikke skulle være høyere enn 130/80. Det ble primært tilstrebet monoterapiregimer til maksimal dose valsartan 160 mg eller amlodipin 10 mg. Ved manglende blodtrykkkontroll skulle regimene etter dette suppleres med andre medikamenter (dog uten "cross over"). Primært endepunkt var summen av hjerteinfarkt, hjerneslag, innleggelser for hjertesvikt, behov for akutt revaskularisering eller plutselig død.

Behandlingsgruppene var meget godt balansert med hensyn til pasientkarakteristika, gjennomført blodtrycksbehandling og HbA1c. De to gruppene hadde eksakt like gjennomsnittlige blodtrycksverdier i behandlingsperioden.

Resultater

Etter median 3,5 års oppfølging var det registrert 54 endepunkt i amlodipingruppen

og 56 i valsartangruppen. Kaplan-Meier-kurvene var tilnærmet identiske. Vedrørende bivirkninger og sekundære endepunkt så det ut til at pasientene behandlet med valsartan hadde færre innleggelser for hjertesvikt.

Konklusjon

Studien konkluderer med at de to behandlingsregimene er likeverdige for prevensjon av større kardiovaskulære hendelser.

Kommentar

Konklusjonen rokker ikke ved den effekten som tidligere er påvist vedrørende nyreprotektive effekter av ARB, men den gir heller ingen støtte til for en hypotese om ytterligere fortrinn for ARB med hensyn til andre komplikasjoner til hypertensjon. Relatert til endepunktens insidens kan en argumentere med at studien er for liten til å avdekke eventuelle forskjeller. Ut fra foreliggende data synes det imidlertid lite sannsynlig at noen forskjeller skulle bli avdekket selv ved en meget stor studie.

HJERTESVIKT

Erik Øie, Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet sykehus

Bortsett fra nytten av CRT ved både mild og mer avansert hjertesvikt har det vært lite nytt når det gjelder forståelsen av og ikke minst behandling av hjertesvikt på de store hjertekongressene de siste par årene. På årets ACC ble den viktige *STICH*-studien presentert. Ellers var det relativt lite nytt når det gjaldt hjertesvikt.

STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure)

STICH-studien er den største studien som er gjennomført som har sammenlignet aortokoronar by-pass (ACB)-operasjon og optimal medisinsk behandling med medisinsk behandling alene hos høyrisikopasienter med hjertesvikt sekundært til koronarsykdom. Studien ble presentert på *Late-Breaking Clinical Trials*. *STICH* ble

sponset av *National Institutes of Health* i USA. Gjennomføringen av *STICH*, som ble lansert i 2002, har blitt vanskeliggjort pga. skiftende ledelse av studien, uenighet rundt studie-design, protokoll-enderinger og langsom inkludering av pasienter. *STICH*-studien hadde to hovedhypoteser: 1) ACB er mer gunstig enn medikamentell behandling alene ved koronarsykdom og hjertesvikt og 2) kirurgisk rekonstruksjon av venstre ventrikel i tillegg til ACB er mer gunstig enn ACB alene i den samme pasientpopulasjonen. Disse to hypotesene har blitt besvart i hver sin studie og publisert i hver sin artikkel med 3 års mellomrom. Hypotese 2 ble belyst i 2009 da denne hoveddelen av *STICH* ble presentert på ACC og samtidig publisert i *New England Journal of Medicine*. Denne studien vist at ventrikulær rekonstruksjon i tillegg til ACB reduserte venstre

ventrikkels volum, men hadde ingen effekt på symptomter, fysisk kapasitet, død eller hospitalisering pga. kardiale årsaker. Først på årets ACC ble studien som kartla hypotese 1, presentert parallelt med publikasjon i *New England Journal of Medicine*. I tillegg ble en substudie som undersøkte nytten av myokardiell viabilitetstesting, presentert og også samtidig publisert i *New England Journal of Medicine*.

"Hypotese 1"-studien inkluderte 1212 pasienter med koronarsykdom aktuelle for ACB med venstre ventrikkels EF < 35 % og ble presentert av Eric Velazquez fra Durham i USA. Primært endepunkt var totalmortalitet. Som forventet var ACB assosiert med en økt tidlig risiko for død som et resultat av den kirurgiske prosedyren, men denne ulempen med kirurgi var ikke til stede 2 år etter operasjonen. Median oppfølging var 56 måneder. 41 % av pasientene behandlet med medikamenter alene og 36 % av pasientene i ACB-gruppen døde ($p=0,12$), men forskjellen ble statistisk signifikant etter justering for *baseline*-karakteristika ($p=0,039$). Det var også en liten fordel med ACB når det gjaldt død pga. kardiovaskulære årsaker: 33 % døde pga. kardiovaskulære årsaker i gruppen som kun fikk medisinsk behandling sammenlignet med 28 % i ACB-gruppen. Hvis man slo sammen totalmortalitet og hospitalisering pga. kardiovaskulære årsaker, affiserte dette 68 % av pasientene behandlet med medikamenter alene sammenlignet med 58 % i ACB-gruppen ($p<0,0001$).

I studien var det en signifikant overkryssning mellom de to studiegruppene som kan ha påvirket studieresultatene i den primære "intention-to-treat"-analysen. Studien var riktignok designet til å tillate at opp til 20 % av pasientene i gruppen som fikk medisinsk behandling alene, senere gjennomførte ACB etter inklusjon i denne gruppen, og totalt ble 17 % av pasientene som kun fikk medisinsk behandling, etter hvert ACB-operert (median tid til operasjon var 142 dager). De mest vanlige årsakene til at pasientene i medikament-gruppen likevel ble ACB-operert var progressive symptomer, akutt dekompenisering og avgjørelser tatt av familie eller pasientens lege. 9 % av pasientene i ACB-gruppen ble aldri operert. En "as-treated"-analyse av 592 pasienter

behandlet med medikamenter alene det første året etter randomisering og 620 pasienter som gjennomgikk ACB innen 1 år etter randomisering viste en mortalitetsgevinst for ACB (hazard-ratio 0,70, $p<0,001$). En *per protokoll*-sammenligning av de 537 pasientene som ble randomisert til medisinsk behandling alene og som ikke ble ACB-operert, og 555 pasienter i ACB-gruppen som ble ACB-operert viste også en mortalitetsgevinst for ACB (hazard-ratio 0,76, $p=0,005$).

Det er alltid et problem med studier der det primære endepunkt ikke kommer signifikant ut, mens sekundære endepunkt gjør det. Mange vil hevde at *STICH* ikke støtter kirurgisk revaskularisering ved koronarsykdom og venstre ventrikkel-dysfunksjon hvis man ikke har anginasmerter, siden det primære endepunktet ikke kom signifikant ut. Andre vil hevde at studien viser at ACB er bedre enn medikamentell behandling alene fordi kirurgisk revaskularisering førte til reduksjon i mortalitet pluss hospitalisering pga. kardiovaskulære årsaker i tillegg til at "as-treated"-analysen og *per protokoll*-sammenligningen kom signifikant ut i ACB-gruppens favør, spesielt hvis man tenker på at pasienter som ikke er med i en studie, blir fulgt dårligere opp og oftere ikke tar medisiner som forkrevet sammenlignet med pasientene inkludert i studier som *STICH*.

Pasientene i *STICH* vil bli fulgt videre i totalt 10 år, og denne senere analysen vil enda bedre vise om kirurgisk revaskularisering av pasienter med venstre ventrikkel-dysfunksjon er nyttig. Det vil også komme nye analyser fra studien som blant annet vil se på betydningen av hvor fullstendig pasientene ble revaskularisert.

I substudien til "hypotese 1" som hadde som formål å undersøke om myokardiell viabilitetstesting kan identifisere pasienter som vil ha nytte av revaskulariserende kirurgi, ble det ikke funnet sammenheng mellom påvisning av betydelige mengder viabelt myokardvev ved bildediagnostikk (SPECT og stress-ekkokardiografi) ved *baseline* og nytten av ACB-operasjon, verken for totalmortalitet eller det sekundære endepunktet kardiovaskulær mortalitet og hospitalisering for kardiovaskulære årsaker. Studien viste riktignok en signifikant sammenheng mellom myokardiell viabilitet og

prognosen til pasientene, men denne assosiasjonen var ikke signifikant i en multivariat-analyse som inkluderte andre *baseline* prognostiske variable. Totalt døde 39 % av pasientene. 37 % av de 487 pasientene som ble klassifisert til å ha betydelig med viabelt vev, døde sammenlignet med 51 % av de 114 gjenværende pasientene. Denne 36 % reduksjonen i mortalitet var signifikant ($p=0,003$). Imidlertid ble p -verdien kun 0,21 etter justering for prognostiske faktorer ved *baseline* som EF, venstre ventrikkels endsystoliske- og end-diastoliske volum-indeks og risikofaktorer som alder, nyrefunksjon og tilstedeværelse av cerebrovaskulær sykdom. Tilsvarende var viabilitet likt assosiert med et signifikant 39 % fall i kardiovaskulær død, men assosiasjonen var ikke signifikant etter justering for risikofaktorer ved *baseline*. Det viktigste funnet i studien var at det ikke ble funnet signifikant interaksjon mellom myokardiell viabilitet og nytte av medisinsk versus kirurgisk behandling når det gjaldt mortalitet.

Denne substudien inkluderte nær halvparten av pasientene i hovedstudien, og studien ble presentert av Robert O'Bonow fra Chicago, USA. Selv om resultatene fra denne substudien ikke nødvendigvis betyr at myokardiell viabilitet ikke har funksjonell betydning, var nok resultatene overraskende for de fleste. Konklusjonen til denne substudien bør være at vurdering av myokardiell viabilitet alene ikke bør være den bestemende faktor for om pasienter med koronarsykdom og venstre ventrikkeldysfunksjon skal kirurgisk revaskulariseres eller ikke. Spørsmålet nå er om man i det hele tatt skal gjøre viabilitetstesting som ledd i utredningen av pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon som vurderes for ACB. Mange vil nok mene at en fortsatt bør gjøre viabilitetstesting, men vurdering av andre faktorer som koronar anatomi er sannsynligvis viktigere. Man må imidlertid huske på at disse resultatene kommer fra en substudie der kun halvparten av pasientene fra hovedstudien var inkludert og at det er muligheter for skjev seleksjon av pasientene som ble viabilitetstestet. Det var også få av pasientene som ble vurdert å ikke ha betydelig med viabelt myokardvev slik at den statistiske styrken ble begrenset.

Bør dosen intravenøs diuretika justeres etter kroppsvekt?

Overvektige pasienter har økt risiko for å utvikle hjertesvikt, og disse pasientene kan ha en annen farmakokinetikk pga. mye fettvev, har økt risiko for nyresvikt, har hypigere insulinresistens og dyslipidemi og har et økt intraabdominalt trykk som kan påvirke nyrene. Spørsmålet er om det er samme respons på diuretika hos overvektige pasienter sammenlignet med normalvektige pasienter. I *DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation)*-studien ble 308 pasienter med akutt hjertesvikt randomisert til høy- eller lav-dosebehandling med intravenøs diuretika. Studien ble gjennomført i USA og Canada og inkluderte pasienter som tidligere hadde fått diagnostisert kronisk hjertesvikt og som hadde bruk peroralt slyngediuretikum i minst én måned (tilsvarende furosemid-doser på 80 mg til 240 mg). 156 pasienter fikk intermitterende doser med lav ($n=74$) eller høy ($n=82$) dose med furosemid, mens 152 pasienter fikk kontinuerlig infusjon med enten lav ($n=77$) eller høy ($n=75$) dose. Lav dose tilsvarte pasientens perorale dose, mens høy dose tilsvarte 2,5 ganger høyere dose enn pasientens perorale dose.

I denne studien fra Nord-Amerika var et høyt antall av hjertesviktpasientene overvektige. Gjennomsnittlig kropps masseindeks (KMI) var 33,6 kg/m². Studien passet derfor godt til å studere effekten av fedme hos hjertesviktpasienter. Hypotesen var at fete pasienter trenger økt dose med diuretika og at de lettere utvikler nyresvikt. Fete pasienter ble definert som pasienter med KMI > 30 kg/m². De fete pasientene var litt yngre og hadde litt høyere EF (36,6 % vs 32,5 %), mens proBNP var litt lavere sammenlignet med pasienter med KMI ≤ 30 kg/m².

Resultatene fra *DOSE*-studien viste at høy-dose-strategien førte til en viss økning av serum-kreatinin i forhold til en lav-dose-strategi, men dette var reversert etter én uke. Det var heller ikke holdepunkter før økt risiko for kliniske hendelser etter 60 dager i høy-dose-gruppen sammenlignet med lav-dose-gruppen, og det var ingen forskjeller mellom intermitterende og kontinuerlig behandling. Det var imidlertid

signifikant bedring i en rekke sekundære endepunkter vurdert etter 72 timer inkludert vekttap, hjertesvikt-biomarkører og tungpust.

Når man sammenlignet pasienter med KMI over eller under 30 kg/m², var det ikke forskjeller mellom gruppene når det gjaldt symptombedring, hospitaliseringslengde eller død etter 60 dager. Resultatene ble presentert av Achal Gupta fra USA. I fedmegruppen var det en signifikant forverring av nyrefunksjonen målt som økning i serumkreatinin hos pasientene som fikk lav dose med diuretika, mens dette ikke ble sett i gruppen med KMI ≤ 30 kg/m². Blant pasienter som fikk høy dose med diuretika, var det signifikant økning i serumkreatinin både hos pasienter med KMI over og under 30 kg/m².

Det ble konkludert med at hos fete pasienter med dekompenstert hjertesvikt gir høyere doser med intravenøs diuretika raskere væsketap og raskere symptombedring uten økt uheldig effekt på nyrefunksjonen i forhold til pasienter med KMI < 30 kg/m².

Høyre ventrikkelsvikt

Mens tallrike studier har studert mekanismer bak utvikling av venstre ventrikkelsvikt og nytte av forskjellige undersøkelsesmodaliteter samt effekt av forskjellige behandlingsregimer, er kunnskapen om tilsvarende forhold i høyre ventrikkel langt mer begrenset. Dette ble belyst i en sesjon på ACC. Høyre og venstre ventrikkel er strukturelt og funksjonelt forskjellige, og høyre ventrikkel er vanskeligere å undersøke med ekkokardiografi som er den vanligste undersøkelsesmetoden ved hjertesvikt. Høyre ventrikkeldysfunksjon kan være sekundært til pulmonal hypertensjon, medfødte hjertefeil, koronarsykdom og klaffefeil. Når det gjelder behandling av høyre ventrikkelsvikt,

er dokumentasjonen langt dårligere enn for behandling av venstre ventrikkelsvikt, og det er forskjellig klinisk respons på medikamentell behandling avhengig av årsak til høyre ventrikkelsvikt. Høyre ventrikkel er mer sensitiv for endringer i *afterload* og har mindre oksygenbehov enn venstre ventrikkel, blant annet pga. mindre masse og lavere *preload* og *afterload*.

Når det gjelder spesifikk behandling av høyre ventrikkeldysfunksjon, er nytten av ACE-hemmere/angiotensin II reseptorblokkere og betablokkere dårligere dokumentert. Behandlingen som er lite dokumentert fra større randomiserte studier, går som oftest ut på å senke volumbelastningen av høyre ventrikkel med slyngediuretika og aldosteronantagonister i tillegg til eventuelt å lukke shunter og behandle arytmier samt å bedre inotropien med digitalis. Nyten av CRT-behandling er mer usikkert enn ved venstre ventrikkeldysfunksjon. Ved pulmonal arteriell hypertensjon er det

signifikant gunstig effekt av peroral behandling med sildenafil eller endothelin reseptorblokkere. Ved høyre ventrikkelsvikt som ikke er sekundær til pulmonal arteriell hypertensjon, er nytten av slik behandling dårlig dokumentert. Sildenafil er det medikamentet som er best studert. Medikamentet bedrer inotropien i høyre ventrikkel og fører til vasodilatasjon. Sildenafil er en selektive hemmer av type 5 fosfodiesterase som er den viktigste fosfodiesterase-isoformen når det gjelder hydrolyse av intracellulært cGMP i lungekarrene. Hvorvidt sildenafil har gunstig effekt på harde endepunkter som mortalitet og hospitalisering for hjertesvikt, er foreløpig ukjent, og fremtidige studier vil vise om sildenafil vil bli et anbefalt medikament ved høyre ventrikkelsvikt. Det ble stilt spørsmål om høyre ventrikkelsvikt er en ignorert tilstand, og en kan vel svare ja på dette spørsmålet.



VIABILITET OG AVBILDING AV MYOKARD: BØR VI SE ETTER VIABILITET OG HVORDAN?

Sebastian Imre Sarvari, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Evaluering av hibererende, viabelt myokard er en viktig del i utredningen og behandlingen av pasienter med iskemisk venstre ventrikkeldysfunksjon. Omtrent 50 % av pasienter med kronisk obstruktiv koronarsykdom med kronisk kontraktilitetsdysfunksjon har hibererende myokard og kan profitere på revaskularisering. Pasienter med viabelt myokard kan få bedre venstre ventrikkelfunksjon etter revaskularisering, mens pasienter uten viabelt myokard får ikke forbedret funksjon. Flere ikke-invasive metoder er tilgjengelige for å identifisere viabelt myokard og predikere utfall. Metodene inkluderer dobutamin stress-ekkokardiografi, thallium-201- og technetium-99m-scintigrafi, positron emissjonstomografi (PET) og magnet resonans avbildning (MR). Nedenfor er gjengitt data fra flere foredragsholdere som gikk gjennom studier om emnet.

Echocardiography has the highest yield to detect viability, Farooq A. Chaudhry, New York

Foredragsholderen refererte til flere studier. Dobutamin stress-ekkokardiografi predikerer bedring av regional funksjon med sensitivitet på 80 % og spesifisitet på 78 %, med positiv prediktiv verdi (PPV) på 75 % og negativ prediktiv verdi (NPV) på 83 %. Lav-dose dobutamin-ekkokardiografi har sensitivitet på 79 % og spesifisitet på 78 % (PPV på 76 % og NPV 82 %). Jeg minner her om at sensitivitet og spesifisitet bør være relativt "konstante" trekk ved en metode, mens positive og negative prediktive verdier vil være funksjoner av undersøkelsens sensitivitet og spesifisitet, men i tillegg også av prevalensen av tilstanden i populasjonen som undersøkes. Prevalensen vil ofte være høyst forskjellig i ulike studier, derfor er de prediktive verdiene satt i parentes.

Høy-dose dobutamin-ekkokardiografi tillater evaluering av både kontraktile reserve og stress-indusert iskemi med sensitivitet på 83 % og spesifisitet på 79 %, (PPV 73 %, NPV 85 %). Høy-dose dobutamin-ekkokardiografi hadde signifikant høyere sensitivitet og NPV enn lav-dose dobutamin-ekkokardiografi (begge $p < 0,05$), mens spesifisitet og PPV var sammenlignbare.

Dobutamin stress-ekkokardiografi predikerer forbedring av global venstre ventrikkelfunksjon etter revaskularisering med sensitivitet på 57 % og spesifisitet på 73 % (PPV 63 % NPV 68 %).

Pasienter med viabelt myokard ved dobutamin-ekkokardiografi som blir revaskularisert hadde best overlevelse. Høyest årlig mortalitetsrate var observert blant pasienter behandlet med medisiner, uansett om viabelt myokard var til stede eller ikke. Intermediær mortalitetsrate var observert blant pasienter som ble revaskularisert uten viabilitet.

SPECT is better than echocardiography in assessment of viability, John J. Mahmarian, Houston

Denne foredragsholderen refererte studier som viste at thallium-201-scintigrafi predikerer bedring av regional funksjon med sensitivitet på 87 % og spesifisitet på 54 % (PPV 67 %, NPV 79 %).

Technetium-99m-scintigrafi predikerer bedring av regional funksjon med sensitivitet på 83 % og spesifisitet på 65 % (PPV 74 %, NPV 76 %). Technetium-99m-scintigrafi uten nitrater predikerer bedring av regional funksjon med sensitivitet på 83 % og spesifisitet på 57 % (PPV 72 %, NPV 71 %) mens med nitrater predikerer metoden bedring av regional funksjon med sensitivitet på 81 % og spesifisitet på 69 %

(PPV 72 %, NPV 78 %). Scintigrafi med technetium-99 med nitrater hadde signifikant høyere spesifisitet og NPV enn uten nitrater (begge $p < 0,05$) mens sensitivitet og PPV var sammenlignbare.

Thallium-201-scintigrafi predikerer forbedring av global venstre ventrikkelfunksjon etter revaskularisering med sensitivitet på 84 % og spesifisitet på 53 % (PPV 76 %, NPV 64 %).

Technetium-99m-scintigrafi predikerer forbedring av global venstre ventrikkelfunksjon etter revaskularisering med sensitivitet på 84 % og spesifisitet på 68 % (PPV 74 %, NPV 80 %).

Pasienter med viabelt myokard ved thallium-201-scintigrafi som blir revaskularisert hadde best overlevelse. Høyest årlig mortalitetsrate var observert blant pasienter som ble revaskularisert uten viabelt myokard. Intermediær mortalitetsrate var observert blant pasienter som ble behandlet medikamentelt, med eller uten viabilitet.

PET is the gold standard for viability, Rob. S. B. Beanlands, Ottawa

PET predikerer bedring av regional funksjon med sensitivitet på 92 % og spesifisitet på 63 % (PPV 74 %, NPV 87 %). PET predikerer forbedring av global venstre ventrikkelfunksjon med sensitivitet på 83 % og spesifisitet på 64 % (PPV 68 %, NPV 80 %).

Revaskulariserte pasienter med viabelt myokard ved PET hadde best overlevelse i de refererte studiene. Høyest årlig mortalitetsrate var observert hos medikamentelt behandlede pasienter med viabelt myokard. Intermediær mortalitetsrate var observert hos pasienter uten viabilitet, behandlet med medikamenter eller revaskularisering.

Cardiac MR trumps all in assessment of viability, Dipan J. Shah, Houston,

Tre MR-teknikker kan brukes til å evaluere myokardial viabilitet. Hvile-MR kan brukes til å måle end-diastolisk veggtykkelse og kontraktile funksjon i hvile. Segmenter med en end-diastolisk veggtykkelse på < 6 mm representerer mest sannsynlig transmural arddannelse og kontraktile funksjon

blir ikke forbedret etter revaskularisering. Dobutamin-MR kan evaluere kontraktile reserve på samme måte som dobutamin-ekkokardiografi. Kontrastforsterket MR med gadolinium tillater nøyaktig fremstilling av utbredelsen av arrvev.

Veggtykkelse målt med MR predikerer bedring av regional funksjon med sensitivitet på 95 % og spesifisitet på 41 % (PPV 56 %, NPV 92 %).

Dobutamin-MR predikerer bedring av regional funksjon med sensitivitet på 74 % og spesifisitet på 82 % (både PPV og NPV 78 %).

Kontrastforsterket MR predikerer gjenvinning av regional funksjon med sensitivitet på 84 % og spesifisitet på 63 % (PPV 72 %, NPV 78 %).

Oppsummering

PET har høyest sensitivitet for å predikere bedring av regional funksjon sammenlignet med de andre metoder, fulgt av scintigrafi. På andre siden, dobutamin-ekkokardiografi har høyest spesifisitet mht. prediksjon av bedring av regional funksjon. Dobutamin-ekkokardiografi og PET har høyest PPV i de refererte studiene. PET har høyest mens scintigrafi har lavest NPV.

PET og scintigrafi har sammenlignbar sensitivitet mht. prediksjon av forbedring av global venstre ventrikkelfunksjon etter revaskularisering mens dobutamin har lavere sensitivitet. På andre siden, det er ingen forskjell i spesifisitet, PPV og NPV mellom disse teknikker i de refererte studiene.

Alle ikke-invasive teknikker indikerer best overlevelse hos pasienter med viabelt myokard behandlet med revaskularisering (< 5 % mortalitetsrate), mens alle andre grupper hadde mortalitetsrate > 5 %. Generelt høyest mortalitetsrate var observert hos pasienter med viabelt myokard behandlet medikamentelt.

Do I require assessment of myocardial viability prior to CABG in severe LV dysfunction: What's my pick? Robert H. Jones, Durham, NC [Summary of a substudy of the STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) trial]

Denne studien er referert mer i detalj i et referat foran (redaktørens anmerkning). Evaluering av myokardial viabilitet har vært brukt for å identifisere pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon som kan profitere på koronar bypasskirurgi (CABG) mht. overlevelse. Tross mange retrospektive studier, effektiviteten av denne metoden er usikker. I en substudie av STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) -studien der pasienter med koronarsykdom og venstre ventrikkel dysfunksjon var inkludert og randomisert til medikamentell behandling med eller uten CABG, ble scintigrafi og/eller dobutamin-ekkokardiografi brukt for å vurdere myokardial viabilitet.

Man fant ikke signifikant interaksjon mellom myokardial viabilitetsstatus og

medikamentell eller kirurgisk behandling mht. total eller kardiovaskulær mortalitet og hospitalisering. "Intention to treat"-analyse ved 5 års oppfølging viste dødsrate for pasienter uten viabilitet 41,5 % i gruppen behandlet med CABG og 55,8 % i gruppen behandlet medikamentelt. Blant pasienter med myokardial viabilitet, var dødsraten 31,2 % i gruppen behandlet med CABG og 35,4 % i gruppen behandlet medikamentelt. Det var ikke signifikant interaksjon mellom viabilitetsstatus og behandlingsalternativ mht. mortalitet ($p=0,53$).

PET og kontrastforsterket MR har ikke vært brukt i denne studien. Imidlertid, det er vist i metaanalyser tidligere at scintigrafi og dobutamin-ekkokardiografi har lignende prognostisk potensiale som PET. Når det gjelder MR, er det begrenset med data angående problemstillingen.

Manglende interaksjon mellom myokardial viabilitetsstatus og gevinst av CABG i denne studien indikerer at vurdering av myokardial viabilitet alene ikke bør være avgjørende faktor ved valg av behandling for disse pasienter.

INVASIV KARDIOLOGI

Olaf Rødevand, Kardiologisk avdeling, Feiringklinikken.

En del studier som kunne presenteres under denne overskriften, er gjengitt foran. Her følger imidlertid referater fra flere aktuelle studier basert på invasiv pasientbehandling.

PCI ikke underlegen aortokoronar bypasskirurgi ved ubeskyttet stenose i venstre hovedstamme (ved oppfølgingstid på 2 år)

I den koreanske PRECOMAT-studien ble 600 pasienter med stenose i venstre hovedstamme randomisert til enten PCI med medikamentavgivende stent (Cypher) eller aortokoronar bypass (ACB)-kirurgi. De aller fleste pasientene hadde flerkar-sykdom, og for 2/3 av pasientene involverte hovedstammestensen også bifurkasjonen mellom LAD og CX. Blant dem som fikk bifurkasjonsbehandling fikk knappe halvpar-

ten (87 pasienter - 46 %) én enkelt stent, og i ca. 70 % av bifurkasjonsbehandlingene ble det avsluttet med "kissing" ballong-dilatasjon. 91 % av PCI-behandlingene involverte bruk av intravaskulær ultralyd. Totalt fikk de stentede pasientene i gjennomsnitt 2,7 stenter med total lengde på 6 cm. De bypassopererte fikk i gjennomsnitt 2,7 graft hvorav bare 0,7 var venegraft.

Det primære endepunktet var sammensatt av hendelsene død av alle årsaker, hjerteinfarkt, hjerneslag eller iskemidreven ny revaskularisering av karet (samlet = MACE) etter 1 år.

PCI var en ikke underlegen behandling med MACE-rate på 8,7 % mot 6,7 ved ACB-operasjon (hasardratio 1,23, KI 0,72-2,32). Heller ikke etter 2 år var det signifikant forskjell (12,2 % mot 8,1 %). Et

annet sammensatt endepunkt var "sikkerhetsindikatorene" død, hjerteinfarkt og slag. Også her var resultatene sammenlignbare etter 2 år: 4,4 % for PCI mot 4,7 % for ACB-operasjon ($p=0,83$). Det var altså iskemi-dreven revaskularisering som utgjorde den tallmessige forskjellen, med 9 % for PCI og 4,2 % for ACB-kirurgi etter 2 år.

Pga. lavere enn forventet forekomst av negative hendelser hadde studien ikke den ønskede styrken. Ut fra resultatene konkluderte man likevel med at hvis man aksepterte noe høyere sjanse for en ny revaskulariseringsprosedyre, tydet dataene så langt på at PCI er relevant alternativ til kirurgi for behandling av hovedstammestener med samme resultater mht. andre alvorlige endepunkter.

Arterielle radialis-graft har bedre holdbarhet enn venegraft ved ACB-kirurgi

På 80-tallet ble det vist at graft fra venstre arteria mammaria interna (IMA) ga bedre resultater enn venegraft ved ACB-operasjoner. Bruk av slike graft til LAD er dermed blitt standard prosedyre. De første fem-årsresultatene fra en randomisert multisenterstudie som sammenlignet andre graft-typer til de øvrige koronarkarene ble lagt frem på en "Hot line"-sesjon ved årets ACC-kongress. I denne kanadiske RAPS-studien var 561 trekarsyke pasienter fra 13 sentre opprinnelig inkludert. Pasienten var bare gjennomsnittlig 61 år da de ble operert. De hadde godt bevart funksjon av venstre ventrikkel og beskjeden komorbiditet. Hver pasient fikk både et radialisarterie-graft og et vena saphena-graft. Disse graftene ble lagt til enten høyre koronararterie eller circumflex-grenen av venstre koronararterie (randomisert fordeling). De aktuelle stenoseene skulle være minst 70 %. Primært endepunkt var funksjonell graft-okklusjon minst 5 år etter operasjonen. Med funksjonell okklusjon mente man TIMI 0-, 1- eller 2-blodstrøm (TIMI 3 beskriver normal blodstrøm). Angiografisk kontroll ble gjennomført etter minst 5 år (gjennomsnittlig 7,6 år ($\pm 1,5$)) på 269 pasienter. De tidligere publiserte 1-årsdataene fra samme studie viste at det var det færre totalt okkluderte radialis-graft, mens antall graft som var

delvis/funksjonelt okkluderte, ikke var signifikant forskjellige på det tidspunktet.

Etter 5 år var det signifikant færre radialis-graft som var funksjonelt okkludert; 12,0 % mot 18,8 % for venegraftene ($p=0,05$, odds ratio 0,64, KI 0,41-0,98). Det var også færre total-okkluderte radialis-graft (TIMI 0-blodstrøm), 8,9 % mot 17,8 % ($p=0,004$). IMA-graftene holdt seg for øvrig bedre enn radialis-graftene.

Resultatene viste også at radialis-graftene fungerte best hvis de ble lagt til kar med trange stenoser. De opererte koronar- kar ble delt inn i tre grupper, de med 70-89 %, 80-99 % og 100 % innsnevring. Radialis-graftet holdt seg meget bedre hvis de ble lagt til kar med minst 90 % stenose.

Overlevelsen etter 5 år var 96 %. Etter det første året hadde 14,9 % hatt hjerteinfarkt eller ny revaskulariseringsprosedyre. Forskjeller i slike kliniske endepunkter mht. grafttype kunne ikke klargjøres siden alle pasientene hadde fått begge typer graft.

Mens IMA-graft til LAD er standard, har det vært mer usikkerhet rundt nytten av andre arteriegraft versus venegraft. Studien er ennå ikke publisert i et refereebasert tidsskrift. Andre studier basert på å legge flere arterielle graft pågår fortsatt, og disse kan gi svar på om dette medfører viktige kliniske konsekvenser. I mellomtiden kan RAPS-studien vippe operasjonsstrategien i retning av mer arteriebaserte graft, spesielt hvis de kan legges til kar med uttalte stenoser.

Kateterbasert behandling av mitralinsuffisiens kommer relativt bra ut sammenlignet med klaffeoperasjon for selekterte pasienter

Standard behandling for pasienter med mitralinsuffisiens grad 3 eller 4 og symptomer eller holdepunkter for at lekkasjen gir sviktende ventrikkelfunksjon, er operativ behandling. MitraClip er et lite implantat som stifter sammen deler av fremre og bakre mitralseil. Den baserer seg på kateterbasert transseptal tilgang til mitralklaffen. Man fester gjerne en eller to slike MitraClip-er og oppnår dermed en betydelig reduksjon i størrelsen på mitralinsuffisiensen.



EVEREST II-studien er en fase 2-studie som inkluderte 279 pasienter for 37 nord-amerikanske sentre. Pasientene hadde mitralinsuffisiens egnet for både perkutant inngrep og åpen hjertekirurgi. *Symptomatiske* pasienter skulle ha venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon mellom 25 % og 60 % og endesystolisk venstre venrikkeldiameter \leq 55 mm. *Asymptomatiske* pasienter skulle ha minst ett av følgende parametre: Venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon mellom 25 % og 60 %, endesystolisk diameter mellom 40 mm og 55 mm, ny atrieflimmer eller pulmonal hypertensjon. Den primære insuffisiensjetten skulle stamme fra dårlig koaptasjon av midtre "scallop" til fremre og bakre mitralsegl.

Pasientene ble randomisert 2:1 til MitraClip-behandling og åpen hjertekirurgi. To-årsdata ble nå presentert (ett-årsresultatene ble samtidig publisert i *New England Journal of Medicine*). Effektivitetsmålet var et endepunkt sammensatt av frihet fra død eller ny mitralklaff-kirurgi og at mitralinsuffisiens stadig skulle være mindre enn før behandlingen (dvs. $<$ grad 3). Dette ble nådd av 51,7 % (101 pasienter) i den perkutane behandlingsgruppen mot 66,3 % (66 pasienter) i kirurgigruppen ($p=0,04$). Det ble også presentert en analyse der mitralkirurgi etter mislykket MitraClip-implantasjon ikke ble ansett som et endepunkt. Da ble andel pasienter med vellykket resultat etter 2 år 62,7 % for MitraClip versus 66,3 % for kirurgi.

Det var mindre alvorlige negative hendelser de første 30 dagene for MitraClip-pasientene, men den største forskjellen var mindre behov for blodtransfusjon. Når man ekskluderte transfusjonene var det fortsatt en trend mot færre negative alvor-

lige hendelser de første dagene i MitraClip-gruppen: 5 % mot 10 % ($p=0,23$).

Etter 2 år hadde 78 % av MitraClip-pasientene unngått et kirurgisk klaffe-inngrep. Begge grupper opplevde signifikant reduksjon i endediastolisk og endesystolisk volum av venstre ventrikkel og i NYHA-klasse. I "intention-to-treat"-analysen etter 2 år var det samme dødsrate i begge grupper (11 %).

MitraClip har fått CE-merking og er kommersielt tilgjengelig i Europa. Sammen med publikasjonen i *New England Journal of Medicine* ble det trykket en leder der man advarte mot å ofre veletablerte og mer utprøvde kirurgiske metoder før man hadde mer lantidsdata på nye metoder som MitraClip-behandling. Pasientene i EVEREST II-studien følges videre i 5 år.

Medikamentavgivende stenter gir bedre resultat enn rene metallstenter i vene-graft (færre nye revaskulariseringsprosedyrer)

ISAR-CABG-studien er den største randomiserte multistenterstudien ($n=610$) som har sammenlignet medikamentavgivende stenter (DES) med rene metallstenter (BMS) i aortokoronare vene-graft. Studien ble gjennomført ved fire tyske sentre. Tre typer DES ble benyttet: Cypher, Taxus eller en sirolimus-frigjørende stent med biodegraderbar polymer. De fleste pasientene hadde stabil angina (60 %) og gjennomsnittlig alder på vene-graftene var 13 år.

Det primære endepunktet var sammensatt av død, hjerteinfarkt eller behov for ny revaskularisering av lesjonen (TLR) etter ett år. Endepunkter ble nådd av 16,5 % ved DES-bruk og 22,1 % ved BMS-bruk (hasardratio 0,65, KI 0,45-0,96, $p=0,028$). Forskjellen var først og fremst betinget i mindre behov for ny revaskularisering (7,2 % versus 12,9 %), mens det ikke var forskjell i død eller hjerteinfarkt. Bare én pasient i DES-gruppen opplevde en stenttrombose etter *Academic Research Consortium*-kriteriene. Det var ingen slike stenttromboser i BMS-gruppen. Når det gjaldt sannsynlig eller sikker stenttrombose var dette 0,7 % i begge gruppene.

Studien viser at DES-bruk i vene-graft reduserer behovet for senere revaskularise-

ringsprosedyrer i forhold til BMS uten økt risiko for andre alvorlige hendelser.

Radial tilgang for koronare undersøkelser og inngrep gir færre vaskulære komplikasjoner enn femoral tilgang

RIVAL-studien er den største studien som er utført for å sammenligne radial og femoral tilgang til koronararteriene. Bakgrunnen for studien var at 95 % av perkutane koronare undersøkelser og inngrep i de siste to ti-år i USA har vært via femoral tilgang, til tross for at observasjonsstudier antydte at radial tilgang ga 50-60 % reduksjon i faren for større blødninger, noe som er sterkt assosiert med mortalitet.

Denne multisenterstudien randomiserte 7021 pasienter til hvert av de to innstikkstedene. Det primære endepunktet var sammensatt av død, hjerteinfarkt, slag eller større blødning (ikke relatert til hjertekirurgi) i løpet av de første 30 dagene. Her kom metodene likt ut, 3,7 % mot 4,0 % ($p=0,50$) for radial og femoral tilgang. Det var heller ikke signifikante forskjeller i PCI-suksess: 95,4 % versus 95,2 %. Radialisbruk kom imidlertid bedre et mht. et annet sekundært endepunkt: større vaskulære komplikasjoner (dvs. større hematom, pseudoaneurysme som krevde lukking, AV-fistel eller behov for annen kirurgisk intervensjon på innstikkstedet). Dette opptrådte hos 1,4 % i radialisgruppen mot 3,7 % i femoralisgruppen. Radialstilgang kom bedre ut ved institusjoner som utførte et høyt volum av radialisprosedyrer. Det ble også fremhevet at radialisinnstikk ga bedre resultater blant pasienter med STEMI, både for det sammensatte primære endepunktet og for mortalitet. Gjennomlysningstiden var ca. 1 minutt lengre ved radialisbruk. Pasientene foretrakk radialisbruk: 90 % oppga at de ville bli stukket samme sted igjen hvis det var behov for ny prosedyre, mot bare 49 % av de som ble stukket i femoralis.

Alvorlig blødning ut fra TIMI-kriteriene var identisk (0,5 %), mens det var færre alvorlige blødninger i radialisgruppen ut fra *Acuity*-definisjonen: 1,9 % mot 4,5 %. Mange var nok overrasket over at forskjellen mht. alvorlige blødninger ikke var større. Kanskje kan studiesituasjonen ha

medført spesielt gode overvåkingsrutiner av innstikkstedet i lysken? Det ble konkludert med at begge innstikksteder er trygge og effektive å benytte. Mindre innstikkskomplikasjoner og tilsynelatende høyere pasienttilfredshet kan føre til at flere velger radialis, og resultatene her kan bli bedre med større erfaring og prosedyrevolum.

Stent-studier

EXCELLENT-studien er referert av Sigrun Halvorsen. Denne studien tyder på at mange pasienter med medikamentavhengig stent kan klare seg med bare 6 mnd. med dobbelt platehemmende medikasjon.

I den nordiske bifurkasjonsstudien ble 5-årsresultater presentert. 405 pasienter med bifurkasjonslesjoner ble randomisert til stenting bare av hovedkaret (med Cypher-stent) eller til stenting også av sidekaret. I gruppen som fikk én stent var det tillatt å behandle sidekaret hvis det var redusert blodstrøm i karet (TIMI-strøm under 3). Sidekaret kunne stentes hvis det etter bal-longdilatasjon hadde TIMI 0-blodstrøm (dvs. ingen blodstrøm). Bare 4 % fikk stent i sidekaret i denne gruppen. "Kissing"-bal-longdilatasjon ble utført i 32 % og 74 % av pasientene i de to gruppene. Tre fjerdedeler av hovedkarene var LAD. Det var initialt vist at man brukte mindre kontrast og stråler ved bare å stente hovedkaret, og gjennomsnittelig gikk prosedyren 15 minutter fortere.

Det primære endepunktet var sammensatt av kardial død, hjerteinfarkt, ny revaskularisering av karet og stenttrombose. *Frihet* fra dette endepunktet var ikke statistisk forskjellig etter 5 år: 85,5 % ved bruk av 1 stent og 80,1 % ved bruk av to stenter ($p=0,016$). Det var heller ikke statistisk signifikante forskjeller på de enkelte av disse hendelsene. Hendelsene for enkeltstent versus dobbeltstent var: død 6,4 % mot 9,9 %, hjertedød 2,0 % mot 3,0 %, hjerteinfarkt 3,4 % mot 6,4 %, ny revaskularisering av samme kar 13,3 % mot 18,3 % og sikker stenttrombose 3,4 % mot 1,5 %.

Dette er én av flere studier som viser tilsvarende eller bedre resultater ved bruk av én stent (bare to hvis det viser seg strengt nødvendig) kontra rutinemessig bruk av to stenter i bifurkasjonslesjoner. I diskusjonen rundt resultatene fra den nordiske studien ble de tatt forbehold om at ikke alle

lesjonene var "sanne" bifurkasjonslesjoner. Lesjonene i sidekarene var gjennomsnittlig kortere enn de ofte er i vanlig klinisk praksis. Dessuten var gjennomsnittlig diameter på sidekaret bare 2,6 mm, dvs. det var ikke spesielt store kar. Med det forbehold ser det ut som det oftest er minst like lurt å benytte bare én stent i utgangspunktet og å avslutte prosedyren uten nødvendigvis å ha optimalt angiografisk resultat i sidekaret.

Vi fikk presentert to-årsresultatene i *RESOLUTE All Comers*-studie. Ett-årsresultatene har tidligere vært publisert. Ca. 2300 pasienter ble randomisert til zotarolimusfrigjørende Resolute-stent eller everolimusfrigjørende Xience V-stent. Begge er av de vanligere DES på det norske markedet. Hverken etter ett eller to år var det signifikante forskjeller i kliniske hendelser mellom stentgruppene.

Man har etterlyste data fra lenger oppfølging av moderne medikamentavgiende stenter, der bruken ikke er begrenset til enkle lesjoner. I denne studien var det ikke begrensninger i lesjonslengde eller kompleksitet. Gjennomsnittlig ble ca. 2 stenter benyttet per pasient, lesjonslengden var ca. 3,5 cm og referansediameteren til karene 2,6 mm.

Etter 2 år var det behov for ny revaskulariseringsprosedyre av stentet kar blant 10,0 % og 9,1 % av pasientene ($p = 0,52$).

Stenttromboser etter ARC (Academic Research Consortium)-definisjonen var 1,9 mot 1,0 % (Resolute og Xience V, $p = 0,08$) i løpet av de to årene. Ca. halvparten av disse stenttrombosene (gjennomsnittlig forekomst 0,8 %) kom i løpet av de første

30 dager, mens det var 0,4 % stenttromboseforekomst de neste 11 månedene. Det var nøyaktig like mange stenttromboser i begge grupper i løpet av det andre året (0,3 % - totalt 6 pasienter - hvorav ingen døde). Når man slo sammen sikre og sannsynlige stenttromboser, ble antallet i løpet av de to årene 4,7 for Resolute- og 4,6 % for Xience V-stenten ($p = 0,92$). Alle pasientene skulle ha livslang behandling med acetylsalisylsyre og minst 6 måneder med klopidogrel. Ca. 84 % sto på dobbelt platehemmende behandling etter 1 år, mens kun 18 % gjorde det samme etter 2 år.

En forekomst av meget sene stenttromboser (i løpet av det andre året) på 0,3 % er et lavere tall enn i flere tidligere studier. To tredjedeler av lesjonene i denne studien ble karakterisert som komplekse. Pasientene hadde en Syntax-score på 14. Pasientene/lesjonene var altså ikke så komplekse som i SYNTAX-studien der gjennomsnittlig Syntax-score var 26.

I *PLATINUM*-studien ble det konkludert med at en ny everolimusfrigjørende platinum-krom-stent (Promus Element) ikke var underlegen en tilsvarende kobolt-krom-stent (Promus/Xience V). 1530 pasienter ble randomisert. Ettårsresultatene viste ikke signifikante forskjeller i effektivitets- eller sikkerhetsparametre. Forekomsten av det sammensatte endepunktet var på 3,4 versus 2,9 % (p "noninferiority" = 0,001, p "superiority" = 0,60). Det var sjelden forekomst av stenttrombose etter 1 år, 0,4 %, og den behandlede lesjonen trengte ny revaskularisering bare hos 1,9 % i begge gruppene.