

Acute Cardiac Care 2008, Versailles

Sigrun Halvorsen, Ullevål universitetssykehus

Kongressen arrangeres hvert 2. år av ESC Working Group on Acute Cardiac Care. I år var kongressen lagt til Versailles siste helg i oktober. Programmet omhandlet temaene akutt koronarsyndrom, biomarkører, infarktkriterier, nye retningslinjer, resuscitering, akutt lungeemboli, akutt hjertesvikt m.m. Det var oversiktsforelesninger, symposier, poster-sesjoner og egne sykepleiesesjoner, men ingen "hot-line"-sesjoner med presentasjon av nye studier. Foreleserne var de fremste innen feltet, bl.a. holdt Valentin Fuster fra USA en fantastisk "keynote lecture" på åpningsseremonien. Det var imidlertid ingen norske abstrakt og kun 1 norsk foreleser, nemlig Harald Arnesen fra Ullevål universitetssykehus som snakket om monitorering av antikoagulasjonsbehandling. Kongressen arrangeres neste gang i København 16.-19.oktober 2010, og de norske miljøer oppfordres til litt mer aktiv deltagelse ved denne anledning. Her følger et lite referat fra noen av sesjonene.

Nye STEMI-retningslinjer 2008 – primær PCI til alle?

Det er i år utarbeidet nye STEMI-retningslinjer i regi av ESC. Forrige versjon var fra 2003, og det har siden vært publisert en rekke studier som har nødvendiggjort endring av retningslinjene. De nye retningslinjer ble godkjent 19. august og første gang presentert på ESC-

kongressen i München, men de er fortsatt ikke publisert i noe tidsskrift. Van de Werf gjentok dem på en sesjon på ACC i Versailles og sa da at de ville bli trykket i European Heart Journal i desember 2008. Mange av nyhetene er nok innarbeidet i norsk praksis allerede. Her følger en kortversjon av de viktigste nyheter:

1. Økt fokus på prehospital-behandling
2. Nye seleksjonskriterier for primær PCI og trombolyse
3. Anbefalinger om angiografi hos pasienter som ikke får primær PCI
4. Nye anbefalinger når det gjelder anti-trombotisk co-terapi
5. Litt nytt om sekundær profylakse

Økt fokus på prehospital behandling

I de nye retningslinjer er det økt fokus på prehospital diagnostikk, triage og behandling. Optimal behandling av STEMI-pasienter bør starte med opprettelse av regionale nettverk mellom lokalsykehus og PCI-senter, forbundet med et effektivt ambulansesystem. Nettverket bør utarbeide klare felles behandlingsprotokoller hvor man tar hensyn til avstander, tidsforsinkelser og risikofaktorer. Et slikt velfungerende regionalt system med gode muligheter for prehospital diagnostikk og behandling samt muligheter for rask transport til PCI dersom det vurderes som



det beste alternativ, bedrer prognosen. Dette er vel gammelt nytt for oss i Norge, men det er bra at resten av Europa kommer etter.

Nye seleksjonskriterier for primær PCI og trombolyse

I de nye retningslinjer heter det følgende:

- Reperfusjonsterapi er indisert hos alle pasienter med brystmerter av <12 timers varighet og persisterende ST-elevasjon eller antatt nyoppstått venstre grenblokk (IA).
- Reperfusjonsterapi bør vurderes hvis det er kliniske og/eller EKG-messige tegn til pågående iskemi selv om symptomene startet >12 timer tidligere (IIaC)
- Reperfusjonsterapi kan vurderes gitt også til stabile pasienter med 12-24 timers sykehistorie (IIbB) (svakere anbefaling)
- PCI av totalt okkludert infarktarterie hos stabile pasienter uten tegn til iskemi >24 timer etter smertedebut anbefales **ikke** (IIIB)

Når det gjelder valg av reperfusjonsterapi, er retningslinjene tydelig endret fra 2003.

Det heter nå at primær PCI er anbefalt behandling dersom utført av erfarent team så fort som mulig etter første medisinske kontakt (IA). Og med så fort som mulig mener man at *tid fra første medisinske kontakt til ballong skal være <2 timer. Hos pasienter med kort sykehistorie, store infarkter og lav blødningsrisiko skal tid fra første medisinske kontakt til ballong være <90 minutter.*

Videre heter det at primær PCI er anbefalt behandling hos pasienter i sjokk og til dem med kontraindikasjoner mot trombolyse, uavhengig av tidsforsinkelsen (IB).

Er det da noen plass igjen for trombolytisk behandling i de nye retningslinjer?

Ja, trombolyse er fortsatt anbefalt behandling til pasienter hvor primær PCI ikke kan utføres innen de anbefalte tidsgrenser (<90 henholdsvis 120 min fra første medisinske kontakt) (IA). Det anbefales prehospital oppstart av trombolytisk behandling. Med de store geografiske avstander vi har i Norge, betyr det at trombolytisk behandling fortsatt vil være aktuelt i mange regioner.

Anbefalinger om angiografi hos pasienter som ikke får primær PCI

- Rescue-PCI er indisert etter mislykket trombolyse hos pasienter med store infarkter dersom det kan utføres innen 12 timer (IIaA).
- Umiddelbar angiografi anbefales ved ny iskemi eller tegn til reokklusjon etter initial vellykket trombolyse (IB).
- Etter vellykket trombolyse, anbefales angiografi 3-24 timer etter trombolyse. Denne anbefaling har nå fått grad IIaA, men er fortsatt basert på relativt sparsomme data med til dels myke endepunkter (ny iskemi). I Norge er vi snart i mål med NORDIS-TEMI-studien som undersøker hva som er optimal behandling av STEMI etter trombolyse i områder med svært lange transportavstander. Resultatet av vår studie vil bli publisert sommeren 2009, og etter min mening kan det være rimelig å vente på disse resultater før vi endrer for mye på våre lokale retningslinjer i Norge.
- Ustabile pasienter som ikke har fått noen form for reperfusjonsbehandling, anbefales angiografi umiddelbart (IC).
- Hos stabile pasienter som ikke har fått noen form for reperfusjonsbehandling, bør angiografi vurderes før utskrivning (IIbC).

Nye anbefalinger når det gjelder anti-trombotisk co-terapi

Antitrombotisk co-terapi ved primær PCI:

- Aspirin 150-325 mg (bolus)
- Klopidogrel 300 - 600 mg (bolus). Det gjøres her valgfritt hvilken bolusdose man vil gi, men van de Werf sa i Versailles at de vil foretrekke 600 mg pga. den raskere innsettende effekt av den høyere dosen. Det er nå kommet klopidogrel 300 mg tablett på markedet. Dette vil gjøre det enklere å administrere den høyere ladingdosen.
- Ufraksjonert heparin 100 U/kg bolus (60 U/kg hvis samtidig GPIIb/IIIa)
- Disse 3 har alle kategori I-anbefaling, og bør gis til alle.
- I tillegg har man mulighet for å gi behandling med abciximab som har fått en IIaA-anbefaling, eller bivaluridin som etter

publikasjon av HORIZONS-AMI-studien har fått en IIaB-anbefaling. Fondaparinux skal ikke brukes i forbindelse med primær PCI.

Antitrombotisk co-terapi ved trombolyse (alteplase, reteplase, tenecteplase):

- Aspirin 150 -325 mg (bolus)
- Klopidogrel ladning 300 mg hvis ≤ 75 år.
- Hvis >75 år, anbefales det å starte direkte med vedlikeholdsdose 75 mg.
- Enoksaparin bolus intravenøst etterfulgt av subkutan dose etter 15 min. Dersom >75 år, dropp bolusdosen og start med redusert subkutan dose.

Det er nå også tatt med retningslinjer for anti-trombotisk terapi til STEMI-pasienter som ikke har fått reperfusjonsbehandling, dvs. verken PCI eller trombolyse. De anbefales behandling med aspirin, klopidogrel og enten fondaparinux, enoksaparin eller ufraksjonert heparin.

Litt nytt angående sekundærprofylakse

I de nye retningslinjer anbefales følgende langtids antitrombotisk behandling etter STEMI:

- Aspirin 75 -100 mg/dag resten av livet til alle pasienter uten allergi (IA)
- Klopidogrel 75 mg daglig i 12 måneder til alle pasienter med gjennomgått STEMI uavhengig av typen akuttbehandling (IIaC)
- Oral antikoagulasjon når klinisk indisert (f.eks. atrieflimmer, trombe i venstre ventrikel, mekanisk klaff) (IA)
- Oral antikoagulasjon i tillegg til lavdose aspirin til pasienter med høy risiko for tromboemboliske hendelser (IIaB)
- Oral antikoagulasjon i tillegg til ASA og klopidogrel (fersk stent + indikasjon for antikoagulasjon) har bare fått en IIbC-anbefaling. Det finnes ingen god dokumentasjon på dette området, og man er redd for blødningsrisiko ved langvarig trippelbehandling. Det er lagt inn en viktig merknad i retningslinjene om at hvis langtidsbehandling med oral antikoagulasjon er nødvendig, anbefales at det settes vanlig metallstent og ikke DES. Da kan perioden med trippelbehandling gjøres kortere og pasienten utsettes for mindre blødningsrisiko.

Det er interessant å høre at de har valgt å anbefale klopidogrel i 12 måneder til alle med gjennomgått STEMI uavhengig av typen akuttbehandling. Det finnes ingen studier på effekten av langtidsbehandling med klopidogrel etter STEMI. I følge van de Werf har de overført resultater fra studier gjort på en NSTEMI-populasjon (CURE, mm.) til en STEMI-populasjon, da tilstandene jo er svært nært beslektet med hverandre, og det er liten grunn til å tro at risiko for nye hendelser er noe særlig lavere i en STEMI-populasjon enn i en NSTEMI-populasjon.

Infarktdefinisjoner

De nye infarktkriteriene som ble publisert i 2007, begynner vel nå å bli kjent for de fleste. Man innførte da inndeling av infarkter i type 1-5. De sykehus som har hjerteinfarktregister, har nok måttet begynne å anvende disse inndelingene i praksis, da det skal registreres riktig type. For dem som driver forskning, vil man etter hvert merke at kliniske studier vil kreve spesifisering av typen hjerteinfarkt. I følge Thygesen arbeides det nå også med en revisjon av ICD-kodesystemet, slik at typeinndeling av infarkter kommer inn også der. Derfor er det like greit å lære seg denne typeinndelingen med en gang. Jeg tillater meg derfor en liten repetisjon av inndelingen:

- Type 1 - den "vanlige" typen hjerteinfarkt som skyldes plakkruptur
- Type 2 – hjerteinfarkt pga. iskemi som oppstår pga. økt oksygenbehov eller redusert oksygentilførsel, f.eks. anemi, hypotensjon, koronar spasmer, arytmier
- Type 3 – plutselig kardial død; diagnosen stilles på bakgrunn av klinikk, EKG og evt. obduksjon, men uten blodprøver.
- Type 4a – PCI-relatert hjerteinfarkt. Troponinstigning må være $>3 \times 99$ percentilen
- Type 4b – hjerteinfarkt pga. akutt stent-trombose. NB! Troponinkriterier som ved type 1 infarkt, dvs. >99 percentilen
- Type 5 – hjerteinfarkt relatert til koronarkirurgi. Troponinstigning $>5 \times 99$ percentilen pluss (NB!) nye Q-bølger, påvist nyoppstått okklusjon ved angiografi eller påvist nytt tap av viabelt myokard ved noninvasiv metode.

Ellers arbeides det mye med utvikling av enda mer sensitive troponinanalyser. Jo mer sensitive metoder vi får, jo viktigere er det at vi har klart for oss at det er mange årsaker til troponinstigning og at ikke all troponinstigning skyldes koronarsykdom. Forhøyde troponinnivåer forteller oss om nekrose av myocytter, men sier ingen ting om årsaken til denne nekrosen. Men enhver troponinstigning indikerer dårlig prognose.

Nye antitrombotiske medikamenter

Det var mange sesjoner om anti-trombotiske medikamenter. De er jo en svært viktig del av behandlingen av pasienter med akutt koronarsykdom, både i akutfasen og som langtidsbehandling. Og det utvikles stadig nye medikamenter. I en av sesjonene i Versailles gikk man gjennom ESC-retningslinjene for NSTEMI fra 2007 med tanke på om de fortsatt holdt mål når det gjaldt antitrombotisk behandling, og konklusjonen var vel at det gjorde de foreløpig, men at flere nye medikamenter, som er under utprøving, ventes å gi resultater som vil påvirke retningslinjene. Det gjelder sær-

Nye (*i kursiv*) og gamle antitrombotiske medikamenter.

Platehemmende medikamenter

1. COX1-hemmer: aspirin
2. P2Y12 antagonister: klopidoogrel, *prasugrel*, *ticagrelor*, *cangrelor (iv)*
3. PAR-antagonist: *SCH 530348*
4. GPIIb/IIIa-hemmere: tirofiban, eptifibatide, abciximab

Antikoagulasjonsmidler

1. Parenteral FIIa (trombin)-hemmer: UFH, LMW heparin, bivalirudin
2. Parenteral FXa-hemmer: LMW heparin, fondaparinux
3. Oral hemmer av syntesen av koagulasjonsfaktor II, VII, IX og X (Vit K-antagonist): warfarin
4. Oral FIIa (trombin)-hemmer: *dabigatran*
5. Oral FXa-hemmer: *apiksaban*, *rivaroxaban*

lig *prasugrel* (ny platehemmer), som nå søkes godkjent av FDA, men også andre platehemmende medikamenter som AZD6140 (*ticagrelor*), *cangrelor* og *SCH 530348* som alle er under utprøving i fase III-studier (hhv. PLATO, CHAMPION-PCI, TRACER). I tillegg har vi orale faktor Xa-hemmere som *apixaban* og *rivaroxaban* og trombinhemmeren *dabigatran* som utprøves i fase II/III-studier. Dette blir jo et helt virvar av medikamenter, og kanskje vil vi i fremtiden kunne tilby en mer individuell tilpasset antitrombotisk behandling. Jeg har forsøkt å lage en liten liste over de viktigste antitrombo-



tiske medikamenter som enten finnes på markedet i dag eller er kommet langt i utprøving:

No reflow"-fenomenet – akilleshælen ved primær PCI

Siste dag av kongressen var det en spennende sesjon om "no-reflow"-fenomenet, med svært dyktige foredragsholdere. "No-reflow"-fenomenet er betegnelse på mangelfull gjenoppretting av myokarperfusjon etter vellykket gjenåpning av den infarktrelaterte arterie ved primær PCI. Dette fenomenet skyldes en kombinasjon av ulike patogenetiske komponenter: 1) distal ateroskrototisk embolisering, 2) iskemisk reperfusjonsskade og 3) individuell mottakelighet av den koronare mikrosirkulasjon overfor skade.

Det angis at hos minst en tredjedel av pasientene som vellykket behandles med primær PCI, får man ikke gjenopprettet normal myokardperfusjon. Dette øker risiko for postinfarktshjerte og gir økt mortalitet. Det har vært gjort gjentatte studier med diverse mekaniske hjelpemidler for å hindre distal embolisering og diverse studier med medikamenter for å redusere iskemi/reperfusjonsskaden, men svært få av disse har gitt positive funn. I 2008 har man imidlertid fått et stort framskritt i så henseende med TAPAS-studien som ble presentert på ACC 08. TAPAS-studien viste at enkel aspirasjon av trombemasser før stenting forbedret myokardperfusjon signifikant (reduserte forekomst av myokard "blush grade" 0-1) sammenliknet med

konvensjonell PCI (NEJM 2008;358:557-67). I juni 2008 ble resultatet av 1 års oppfølging av TAPAS-studien presentert i Lancet og viste at den forbedrede myokardperfusjon også førte til signifikant reduksjon i mortalitet (Lancet 2008;371:1915-20). Mortaliteten ble nesten halvert i gruppen som ble behandlet med tidlig aspirasjon før stenting sammenliknet med gruppen som fikk tradisjonell PCI (3,6 % versus 6,7 %); den kombinerte forekomst av død pluss reinfarkt var også redusert (5,6 % versus 9,9 %). Dette funnet er det all grunn til å merke seg. Trombeaspirasjonen ble utført med svært enkel og rimelig teknikk med bruk av et enkelt aspirasjonskateter (Medtronic Export™). Jeg hadde senere en hyggelig tur i parken rundt slottet i Versailles sammen med Arnoud van 't Hof fra Zwolle i Nederland, og han fortalte at i Nederland utførte de nå trombeaspirasjon før stenting hos alle med okkludert arterie og også hos dem med stenoser og store trombemasser. I de nye STEMI-retningslinjene er trombeaspirasjon tatt inn og gitt en type IIbB-anbefaling. Noe å tenke på også i Norge?

F. Crea fra Roma lanserte slagordet "aspiration is better than predilatation" som han mente vi måtte gå for i påvente av nye behandlingsstrategier for å hindre "no-reflow". Han presenterte i tillegg en oversiktlig tabell over patogenetiske mekanismer og terapeutiske implikasjoner ved "no-reflow"-fenomenet. Jeg velger å gjengi denne nedenfor.

Patogenetiske mekanismer og prediktorer for "no-reflow"-fenomenet samt terapeutiske implikasjoner (fritt etter F. Crea, Roma)

Patogenetisk mekanisme	Prediktorer	Terapeutiske implikasjoner
Distal embolisering	Trombotisk byrde	Trombeaspirasjon
Iskemi	Varighet av iskemi Utbredelse av iskemi	Smerte-til-ballong-tid Oksygenforbruk
Reperfusjon	Antall nøytrofile MPV ET-1-nivå TxA2-nivå	Adenosin GPIIb/IIIa-hemmere ET-1-antagonister TxA2-antagonister
Individuell mottakelighet	Diabetes Hyperglykemi Hyperkolesterolemi Mangel på IP	Behandle hyperglykemi Behandle hyperglykemi Statinterapi Nicorandil

MPV=mean platelet volume, ET-1=endotelin-1, TxA2=thromboxane A2