

European Cardiovascular Summit i Haag

Harald Vik-Mo, RiT

Første møte i EURO-CVS i Haag 30. Januar - 3. Februar 2000 var stort sett er bygd over same lest som det tidlegare stent-kurset i Rotterdam og i store trekk med same nøkkelpersonar.

Hovedtema på møtet var restenose behandla med beta-stråler, behandling av akutt koronarsyndrom, og forholdet mellom bypasskirurgi og PTCA med stenting. Dette var avspegla både i foredrag og overføring frå laboratorier frå Tyskland, Frankrike, og Spania forutan fleire sjukehus i Nederland. Bypass kirurgi utan bruk av hjartelungemaskin, komplett revaskularisering med arterielle graft ved fleir-kar-sjukdom og komplett robotstyrt bypass kirurgi utan sternotomi vart overført direkte frå sentrale sjukehus i Europa. Restenose-problemet er ikkje løyst ved bruk av stenting idet om lag 10 % må ha ny prosedyre pga restenose. Stråling av behandla område i arterien med gamma- eller beta-stråler, eller innsetting av stent med beta-isotop reduserer frekvensen av restenose. Det er nå komersielt utstyr som gjer slik behand-

ling praktisk mogleg. Referat frå foredrag og diskusjonane om restenose og om kirurgi versus angioplastikk er omtala i egne artiklar.

Ulike teknikkar for hemodynamisk eller morfologisk diagnostikk i tillegg til behandlingsprosedyren var sentrale i dei praktiske prosedyrene med bruk av teknikkar som intrakoronar ultralyd, trykkwire og intrakoronar doppler for måling av blodstraum. Transradial teknikk dominerer ved mange sentra og teknikken utgjorde 5 % av alle prosedyrer i 1999, mest i Canada og Japan med 30 %. Det pågår studier for samanlikning av transradial og transfemoral teknikk (OUTCLAS). Nye teknikkar er under utvikling. Det vart demonstrert intravaskulær robot med magnet i enden av kateter eller wire som vart styrt utanfra gjennom magnet (Sterotaxis Inc). Foreløpig er prinsippet under utprøving dyreeksperimentelt og spesielt for område med vanskeleg tilgang for ablasjon eller angioplastikk. Humane studier er under oppstarting med bruk av teknikken.

85



*I was quite enjoying *The Power and Positive Thinking*, until I heard that the author had committed suicide.*

Nick Job



Jeg kan ikke italiensk, jeg vet ikke engang hva spaghetti heter på italiensk.

Johnny Ekström (fotballspiller)

Restenose, forebyggelse og behandling med vekt på brachyterapi

Pål Gunnes, Regionsykehuset i Tromsø

Møtet i den Haag er en fortsettelse av det årlige stentmøtet i Rotterdam. Årets møte hadde et utvidet innhold enn tidligere med fokus på all cardiovascular intervensjon og kirurgi. Inntrykket var imidlertid at de fleste deltagerne var mest interessert i konvensjonell PTCA (eller PCI).

Som forventet var et møte med få nye resultater, men et forum for resymé, analyse og litt drøvtvgging. Rotterdam-gruppen hadde som vanlig et meget solid program med grundig gjennomgang av flere tema.

Konsekvensen av restenose

I sine innledningsforedrag tok både S King (Atlanta) og P Serruys (Rotterdam) utgangspunkt i følgene av restenose hos pasienter med utbredt sykdom med nyere teknikk. King viste til en meta-analyse av studiene som sammenligner bypasskirurgi og PTCA hos pasienter med fleråre-sykdom, som var publisert først i 1990-årene, dvs før bruk av stent. Som kjent var ingen forskjell mellom behandlingsformene med hensyn på overlevelse og senere infarkt. Behovet for ny intervensjon eller operasjon et år etter PTCA 35%. I den nye Arts-studien som sammenligner bypass og stenting, var behovet for reintervensjon/operasjon redusert til 17% i PTCA gruppen.

Serruys viste at i CABRI-studien var fravær av død, infarkt, slag og reintervensjon/operasjon 90,8% hos kirurgisk

behandlede pasienter og 58,8% etter PTCA (ikke stent). I Arts-studien var det 89,4% etter kirurgi og 75,2% etter PTCA (stent). Differensen mellom bypass og PTCA er derved halvert (fra 32 til 14%) som følge av færre restenoser ved bruk av stent.

Serruys har store forventninger om ytterligere reduksjon av restenose med ny teknologi, dvs nye stenter og brachyterapi. Forskjellen i behov for reintervensjon etter kirurgi og PTCA blir mindre hvis man ser bort fra pasientene med diabetes. De gunstige resultatene med Reopro ved PTCA er mest uttalt hos diabetikere. En ny studie med kombinasjon av stent og reopro sammenlignet med bypass-kirurgi hos pasienter med fleråresykdom har derfor vært foreslått.

Forebyggelse av restenose

Suboptimal plassering av stent er en risiko for restenose. Det er imidlertid ikke vist at bruk av ultralyd (IVUS) veiledet stenting reduserer forekomst av restenose. Det virker som færre bruker IVUS, også pga omkostningene. Di Mario (Milano) fremhevet at mengden av persisterende plaque utenfor stenten er en viktig prediktor for restenose. Han og anbefaler derfor stadig ultralyd-veiledet «debulking» av plaque med atherectomi/rotablator før stent. Det er imidlertid fortsatt ingen dokumentasjon for denne tidkrevende og kostbare fremgangsmåten.

Rotterdamgruppen har forøvrig laget imponerende tabeller for vurdering av risiko for restenose etter stent i stenoser (ikke okklusjoner) basert på diameter stenose etter prosedyren og arteriestørrelse ved QCA (Serruys JACC 1999; 34: 106); samt stent cross sectional area og lengde ved IVUS (de Feyter Circ. 1999; 100:1777).

Det er stadig stor interesse, men liten dokumentasjon om virkningen av stent-coating. Effekten av PC-coating (divysio-stent) er interessant etter SOPHOS registeret. Det foregår en randomisert studie med Divysio-stent versus Multilink. Betydningen av inflammasjon som faktor for restenose ble grundig diskutert. Dyremodeller med mer eller mindre friske arterier viser mindre inflammasjon enn i arterier hos pasienter. Det foregår bl.a. en undersøkelse med rapamycin coating av stent for å hemme inflammasjon. Fortsatt er den ingen holdepunkter for at infeksjon har noen rolle ved restenose. Schwartz (USA) beskrev sin modell for biocompatibel stent i form av en porøs polymer som skal styre formasjonen av neointima (assistance rather than interference).

Forbyggelse av restenose med brachyterapi

En stor del av møtet omhandlet brachyterapi. Det er verdt å merke seg at de inviterte basalforskere og patologer var svært skeptisk til metoden.

Brenner (USA) gav en utmerket oversikt over klinisk strålebiologi. Det er viktig å gi tilstrekkelig dose for å oppnå celledødsområde som overveier evnen til nydannelse (repopulation) dvs restenose. Friske celler har forskjellig terskel for å bli skadet og varierende evne til reproduksjon. Det er således viktig å gi tilstrekkelig dose for å oppnå skade av glatte muskel celler uten noen cold spot eller geographical miss (ballongdilert karvegg

som ikke er bestrålet). Dette er spesielt viktig i kantene av det behandlede området som blir underdosert og resultatet kan bli overstimulering med henblikk på reproduksjon. Optimal dose og distribusjon er viktig og vil være lettere med gamma enn med beta bestråling. Det vil imidlertid alltid være glatt muskel celler i og spesielt i utkanten av bestrålt område, som vil overleve og utvikle restenose flere år etter behandling.

Williams (USA) påpekte også at forskjellige celler hadde varierende sensitivitet for bestråling, dvs endothelceller, glatt muskel celle, adventitia myofibroblaster og betennelses celler og at reparasjonsprosessen er forskjellig. Det er et problem at man ønsker å skade mest mulig glatt muskel celler som er utgangspunktet for restenose og samtidig er avhengig av å bevare endotelfunksjonen for å forebygge trombose

Virmani (USA) la vekt på seneffekter av bestråling. I en eksperimentell modell i kanin beskrev hun områder uten endothel som resultat av forsinket tilheling og stenter med manglende feste (frittflytende stent). Hennes budskap var at strålebehandling ikke hindrer restenose, men utsetter den flere år. I mellomtiden er det fare for subacutt trombose pga manglende endotel og behov for konstant platehemmer behandling. Man kan således kjøpe seg tid før restenosen oppstår. Strålebehandling bør kanskje reserveres for eldre og generelt syke pasienter som ikke kan behandles med PCI eller kirurgi; og hvor man kan akseptere en konstant risiko til subacutt trombose.

Klinisk erfaring med brachyterapi ved PCI

P. Urban (Geneve) gav et resyme av klinisk erfaring om strålebehandling. Det er utvilsomt en betydelig hemning av neointima-formasjon når PCI kombineres med intraarteriell strålebehandling med

både beta og gamma stråler. Etter mekanisk dilatasjon oppnår man med bestråling at lumen «fryses» med minimal hyperplasi. Det er en dose respons kurve. Kombinasjonen av stråler og stent gir dårligere klinisk resultat. Restenose er imidlertid fortsatt et problem i kantene av det betrålte området (edge-effect, candy wrapper fenomen). Hovedproblemet etter brachyterapi er opptreden av stent thrombose i sen fase. Dette oppstår hos ca 6% (4-11%) av pasientene i flere registre. Forlenget behandling med platehemmer ser ut til redusere faren for sen trombose fra 10,5 til 3,2 %.

For å unngå underdosering (geographical miss) er det fristende å bruke lengre strålekilder i arterien. Dette vil kunne gi større områder med persisterende endotel skade og større fare for sen trombose. Platehemmer bør benyttes over lang tid eller permanent etter intraarteriell bestråling. Data fra flere pågående studier vil avgjøre den kliniske nytte av brachyterapi. Ved PTCA/PCI er reparasjonsprosessen avsluttet etter 6 mnd. Denne prosessen er helt annerledes etter brachyterapi og observasjonstiden må være lang.

Følgene av brachyterapi observert med IVUS

Det var flere foredrag om funn med intravasculær ultralyd (IVUS) etter strålebehandling. Edge-effect eller candy-wrapper fenomenen kan sees som kombinasjon av neointima-formasjon og skrumpling av ytre lag av arterien. Reduksjonen av plaque og remodelering kan gi en betydelig forstørret diameter. Det har vært observert fritt flytende stenter som følge av manglende veggkontakt. Aneurysmatiske utvidelse av arterien er også observert. Det beskrives også disseksjoner som ikke tilheles og således går over i en persisterende form. Såkalte sorte hull er hulrom fylt med væske eller kontrast og følgene av disse er ukjent.

Costa (Rotterdam) har samlet et materiale med disse fenomenene, som nesten ikke sees som senfølge etter konvensjonell PTCA. Han finner senokklusjoner (mer enn 30 dager) som følge av vevsproliferasjon noe hyppigere enn etter PTCA. I tillegg forkommer akutte trombotiske okklusjoner hos 4-6%. Den mekaniske behandlingen bør så langt som mulig begrenses til ballong alene og stent benyttes bare når det er nødvendig. Selvekspondrene stenter kan være et naturlig valg for å sikre forankring mot arterieveggen. Nyten av å forsegle perisiterende disseksjoner med stent vites ikke.



***Den som hevder at lykke ikke kan kjøpes for penger
handler i feil butikk.***

Karen-Marie Ellefsen



Man kan ha mye moro med penger:

Karsten Isaksen



***There's nothing wrong with teenagers that reasoning
with them won't aggravate.***

Jean Kerr

Behandling av restenose i stent

Harald Vik-Mo, RiT

Restenose-i-stent er økende problem siden stent-raten i Europa i fleste land er 70-80 %. Det er to typer restenose med ulik prognose:

Fokal restenose – ca. 70 %

Diffus, proliferativ type – ca 30 %

Mens fokal restenose har prognose sammenlignbar med de novo stenose, har diffus type dårleg prognose med høy frekvens av ny restenose. Ved evaluering av ulike behandlingsregime er det derfor viktig å kjenne pasientpopulasjonen og type restenose.

Flere av foredragsholderne understreket verdien av intrakoronar ultralyd ved restenose-i-stent idet endel av restenosene sees ved manglende ekspansjon av stenten eller for liten stent relativt til arteriedimensjonen. Restenose i stent er nøye relatert til minimal lumen diameter (MLD) eller minimalt areal i stenten.

Det foreligger i dag en rekke behandlingsalternativ ved restenose-i-stent:

1. Ny ballongdilatasjon
2. Stenting (Stent i stent)
3. Laser
4. Rotablator
5. Atherectomi
6. Cutting balloon
7. Brachyterapi
8. Bypass kirurgi

Ny ballongdilatasjon

Bertrand (Lille) gikk gjennom materialer med bruka av ny ballong dilatasjon ved restenose-i-stent. I eget materiale var det 71 % fokale lesjoner, og 29 % diffuse. 87 % ble behandlet med ballong,

mens 13 % fikk ny stent. I PTCA behandlet gruppe var det 22 % angiografisk restenose. Han mente at problemene i første rekke var knyttet til den diffuse formen, og spesielt der det er okklusjon. Ballongdilatasjon er adekvat behandling ved fokal form, mens brachyterapi eller kirurgi bør vurderes ved diffus form.

Praksis fra eget sykehus var ved fokal restenose å gjøre ballongdilatasjon i stenten med stor ballong – eventuelt større enn tidligere og med høyt trykk. Etter redilatasjon anbefalte han clopidogrel og ASA i en måned som etter primær behandling. Ved eksessiv diffus restenose anbefalte han kirurgi om brachyterapi ikke var tilgjengelig.

Stenting (Stent i stent)

Temaet ble omtalt av Alfonso (Madrid). Stenting inne i stenten blir brukt ved diffus restenose. Rationale bak metoden er at stenting forhindrer recoil og reduserer neointima proliferasjon. De siste årene er det som abstrakt publisert 13 mindre studier, som alle viser god initial effekt, men det er bare en større randomisert studie i gang. Foreløbige resultater fra RIBS-studien (Restenosis In stent: Balloon versus Stent) som er en spansk multisenterstudie med inklusjonen av 450 pasienter nylig avsluttet. I denne studien var det 33 % fokale lesjoner, resten diffuse. Fokal lesjon ble definert fra lengde mindre enn 7 mm. Etter initial behandling er det markert større minimal luminal diameter og areal i stent-gruppen enn i ballong-gruppen. Ut fra resultatene etter behandling vil en forvente mindre restenose etter ny stenting, men

det foreligger foreløpig ikke oppfølgingsdata.

Ved bruk av ny stent er det anbefalt høye trykk og dekning av hele restenoseområdet, eventuelt inkludert kanten av stenten.

Laserbehandling

Dette er metode for å fjerne restenosemateriale i stenten. Det er ikke gjort randomiserte studie, men det foreligger en observasjonsstudie – LARS (Laser Angioplasty Restenosis Study) – som viste at hos 440 pasienter var det høy initial suksess-rate (98 %). Resultatene fra 2 sykehus med 92 pasienter som hadde 6 md oppfølging ble presentert. Kliniske hendelser ble registrert hos 48 % og ved angiografi med QCA hadde 67 % restenose. Selv om det ikke foreligger randomiserte studier for sammenlikning med annen behandling, synes ikke laserbehandling i dag å være noe reelt alternativ.

Rotablator

ARTIST studien, randomisert europeisk multisenterstudie, som sammenlignet rotablatorbehandling med ballong alene ble presentert av vom Dahl (Aachen). Det ble brukt rotablator med borr/arterie (stent) ratio > 0,7 og ballong/arterie = 1,0. Etter rotablator ble det brukt lavtrykkdilatasjon med trykk < 6 atm. Ini-

tial suksess-rate og MLD like etter behandling var den samme for rotablator og ballong alene, men etter 8 md var det flere kliniske hendelser, mer restenose (65 % vs 51 %) og flere re-intervensjoner i rotablatorgruppen (48 % vs 36 %).

Rotablatorbehandling synes i dagens utgave ikke å ha dokumentert behandlingseffekt i denne pasientgruppen.

Atherectomi

Dette er også en metode som teoretisk burde være effektiv siden den fjerner større mengde vevsmateriale enn både laser og rotablator. Det er publisert to observasjonsstudier med høy restenosefrekvens, men ingen randomiserte studier. Det er mulig at metoden kan ha en plass som adjuvans til barchyterapi, men en savner kontrollerte studier.

Cutting balloon

Ballong med 3 eller 4 langsgående blad som ved ballongekspansjon i de novo stenose gir kutt gjennom media, blir også brukt ved restenose i stent. Flere mindre studier har vist større lumen ved cutting balloon enn ved vanlig ballong. Det er en enkel teknikk selv om ballongen er noe stivere enn ellers og kan være vanskelig å bruke i slyngete arterier. Også denne metoden mangler foreløpig dokumentasjon i store kontrollerte studier.

93



You know you are getting old when people tell you how good you look.

Alan King



En pessimist er et menneske som håper på det verste og er forberedt på det beste.



Det er bare de rike om tror kjærligheten er det viktigste her i verden. Vi andre vet at det er penger

Kåre Valebrok

Koronar angioplastikk eller bypass kirurgi ved 2- og 3- kar sjukdom

Harald Vik-Mo, Regionsykehuset i Trondheim

I Europa blir det i dag behandla langt fleire pasientar med koronar angioplastikk enn med bypass kirurgi. Det har skjedd ei gradvis utvikling ved at talet på bypass prosedyrer har vore uforandra siste 5 år, mens talet på PTCA-prosedyrer aukar betydeleg. Ved Euro-CVS møtet i Haag var ein stor del av foredraga / symposiene via valg av behandlingsstrategi ved koronar fleirkarsjukdom.

Samanlikning av kirurgi og PTCA

Samanlikning av resultat frå studiar med PTCA og kirurgi ved koronarsjukdom er vanskeleg. Utvikling av nye teknikkar går raskt, og ofte er seleksjonen til studiane sterk og ikkje heilt representativ for heile pasientpopulasjonen. I fleste samanliknande studiar er berre 8-15 % av aktuelle pasientpopulasjon inkluderte i studiane. Teknikken ved koronar angioplastikk gjennomgår rask utvikling; spesielt innføring av stent og betre anti-trombotisk behandling har gjort behandlingsresultata radikalt betre. Samtidig har bypasskirurgien forandra seg. Etter opplysningar ved møtet blir i dag blir ca. 10 % av bypass-operasjonane i Europa gjort utan bruk av hjarte-lungemaskin, mot 12-15 % i USA. Ved enkelte sjukehus som Groningen blir 50 % av operasjonane gjort utan pumpe. Arterielle graft som arteria gastro-emploica og radialis blir i aukande omfang brukt i tillegg til a. mamma-ria interna.

Bypass kirurgi og PTCA utan stenting

Det er gjort i alt 9 randomiserte, godt kontrollerte studiar som har samanlikna bypass kirurgi og PTCA ved behandling av angina pectoris utan bruk av stenting. Den første studien var EAST-studien der det nå er publisert 8 års oppfølging utan påvist forskjell i overlevelse utan hjarteinfarkt mellom behandlingsgruppene. BARI-studien (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) som er den største studien, vart utført i perioden 1988-91 med 1829 randomiserte pasientar og der 41 % hadde 3-kar sjukdom. BARI-studien viste at etter 5 år var det ingen skilnad i overlevelse utan hjarteinfarkt (89.3 % vs 86.3 %), men etter 8 års oppfølging er det svak signifikans i favør av bypass kirurgi (84.4 % vs 80.9 %, $p=0.0425$). Skilnaden skuldast pasientane med diabetes mellitus (76,4 % vs 55,7 %, $p=0,001$). Subgruppe analyse viser at utan disse pasientane er det ingen skilnad i prognose mellom kirurgi og angioplastikk (86.8 % vs 86.4 %).

Subgruppe analyse av BARI-studien har vidare vist at det berre var pasientar behandla med mamma-ria-graft, og ikke pasientar som berre hadde fått venegraft, som hadde betre overlevelse utan hjarteinfarkt enn PTCA-behandla pasientar.

Bypass kirurgi og stenting

Det pågår fleire studiar som samanliknar bypass kirurgi og koronar angioplastikk med stenting ved 2- og 3-kar sjukdom.

ARTS- studien (Arterial Revascularization Therapy Study) er den einaste som er avslutta. I denne studien vart 1205 pasientar randomisert til bypass kirurgi eller stenting. 35 % av pasientane vart behandla for ustabil angina - like mange i begge grupper. Det var i studien same grad av revaskularisering i dei to gruppene (2,5 graft og 2,7 anastomoser i bypassgruppa og 2,7 behandla lesjonar i stentgruppa). I løpet av første 30 dagar var det ingen forskjell i mortalitet (1.5% for kirurgi og 1.8 % ved stenting), mens sjukehusopphaldet ved stenting var kortare (11.3 og 3.4 dagar).

I stentgruppa var stent-trombose ansvarleg for dei fleste dødsfall. Det vart ikkje brukt GP-inhibitorer eller heparindekka stentar i studien. Etter oppfølging i 1 år var det ingen forskjell i dei kombinerte endepunkt død, hjarteinfarkt og hjerneslag (91,2 % i bypass gruppa og 90,2 % i stentgruppa). Det var heller ingen skilnad i resultatet ved stabil og ustabil angina.

Behov for ny revaskularisering

Behovet for ny intervensjon med PTCA eller kirurgi pga restenose er eit problem ved koronar angioplastikk. I BARI-studien viste 7 års oppfølging at behovet for ny intervensjon i kirurgi-gruppa var 13.1 % mot 59.7 % i PTCA-gruppa (47 % skilnad). I ARTS-studien der oppfølgingsperioden berre er 1 år er behovet for ny revaskularisering langt lågare, hovedsakleg pga stenting. Behovet for ny behandling er etter 12 månader rapportert til 3,5 % mot 16,9 % ($p < 0,01$) (13 % skilnad). Sidan dei fleste revaskulariseringane skjer det første året er dette eit betydeleg betre behandlingsresultat enn i BARI-studien utført utan stenting.

Diabetes mellitus

Pasientar med diabetes mellitus har relativt dårlegare resultat ved koronar angioplastikk enn ved bypass kirurgi. I

BARI-studien var det blant diabetes pasientar færre med overlevelse utan hjarteinfarkt i PTCA gruppa enn kirurgi-gruppa etter 8 år (55,7 % mot 76,4 %) og utan diabetespasientane var det i resten av studien ingen skilnad mellom behandlingsgruppene. I BARI-studien var det også markert fleire re-intervensjonar blant diabetes pasientar enn andre.

I ARTS-studien var det 208 pasientar med diabetes (17 %). Også i denne studien var det færre pasientar med kombinerte endepunkt blant kirurgibehandla enn stent-behandla pasientar etter 1 år (82,3 mot 60,7 %).

Det er godt dokumentert at frekvensen av restenose er høgare hos diabetespasientar, men dette forklarar ikkje heile skilnaden i studiane. Akselrert koronar atheromatose med raskare sjukdomsutvikling og forskjeller i basisdata (meir 3- kar sjukdom) kan vidare forklare skilnaden.

Behandling med GP-inhibitoren Reo-Pro synest ha spesielt god effekt på prognose etter stenting ved diabetes. I EPIS-TENT-studien der 20 % av 2400 pasientar hadde diabetes, var det etter 1 år ingen skilnad i overlevelse utan hjarteinfarkt hos diabetikere og andre, og Reo-Pro reduserte behovet for ny revaskularisering hos diabetikere i denne studien.

Kostander

Etter eitt års oppfølging i ARTS-studien viser at kostnadene ved PTCA med stenting er lågare enn ved bypass kirurgi sjølv om alle utgifter til nye intervensjonar er medrekna . Dei totale kostandene etter 12 månader er i stentgruppa 78 % av kostandene ved kirurgi.

Betydningen av full revaskulering

Inkomplett eller delvis revaskularisering er vanleg både ved bypass kirurgi og ved koronar angioplastikk hos pasientar med fleir-kar-sjukdom. Fleire studiar har vist at pasientar som blir fullt revaskulariserte har langt betre prognose enn delvis revaskulariserte. Men multivarians analyser har vist at pasientar med delvis revaskularisering har meir alvorleg risiko-profil som langt på vei kan forklare forskjellen i prognose etter revaskularisering. Studiar har vist at delvis revaskulariserte pasientar som regel er eldre, har meir tidlegare hjartefinfarkt og meir perifer karsjukdom en komplett revaskulariserte. I CORRECT-studien vart pasientar med fleir-kar-sjukdom som kunne behandlast med angioplastikk og som hadde påvisbar ischemi-relatert lesjon (culprit lesion), randomisert (n=219) til 1. Komplet revaskularisering og 2. PTCA med stenting av berre ischemi-relatert lesjon. Primære endepunkt i studien var kombinasjonen av død og hjartefinfarkt, og sekundært behov for ny revaskularisering. Etter 3 års oppfølging var det ingen skilnad i primære endepunkt (14 % vs 10 %). Det var trend i retning meir angina i gruppa med delvis revaskularisering, men ikkje signifikant. Sjølv om det var signifikant skilnad i behovet for ny revaskularisering, vart prognosen ikkje påverka av vaskulariseringsgraden i denne studien.

Bruken av komplett, aggressiv revaskularisering versus revaskularisering av berre ischemi-relatert arterie/lesjon synes frå debatten å vera kontroversiell.

Indikasjon for kirurgi eller PTCA

Før store pasientgrupper synest kirurgi og PTCA vera likeverdige behandlingar. Hovedprinsippet ved seleksjon av pasientar er at pasientar som er teknisk tilgjengelege for PTCA bør få tilbod om slik behandling. I diskusjon mellom kardiologer og kirurgar er det ei viss usemje ved behandling av proksimale LAD lesjonar der enkelte kirurger meiner at denne pasientgruppen bør ha kirurgisk behandling.

I paneldiskusjon med fleire foredrags-haldarar som vart utfordra til å oppgje indikasjon for bypass kirurgi framfor PTCA framkom disse indikasjonane for kirurgi:

Hovedstammestenose

Spesielt ved distal stenose som omfattar avgangen av LAD eller ramus circumflexus. Multiple okklusjonar hos pasient med angina eller påvist ischemi

Kompliserte sentrale lesjonar

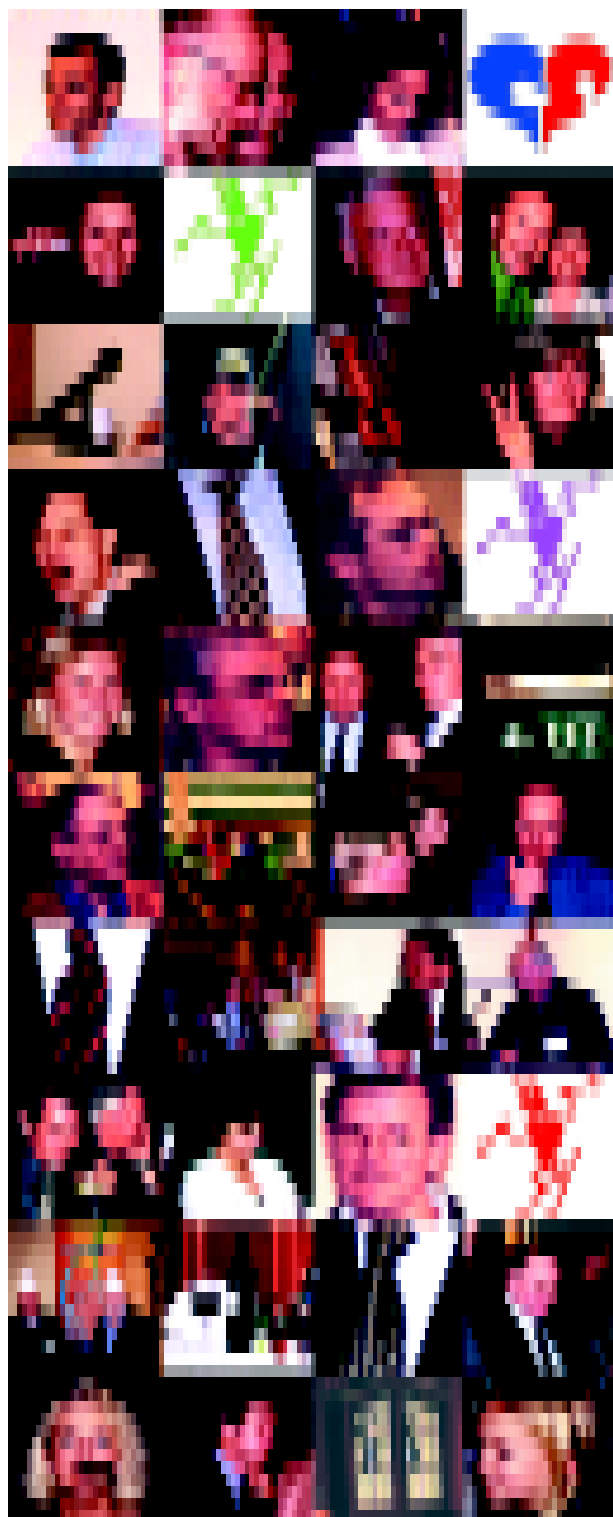
Når restenose risikoen er 40-50 % eller meir. Ved multiple eller omfattande lesjonar der samla restenosefrekvens er høg.

Diabetes mellitus.

Tenderer til større bruk av kirurgi, men synest ikkje vera absolutt indikasjon for kirurgi. Ved 2-kar sjukdom, og spesielt utan LAD affeksjon, blir vanlegvis PTCA valgt som behandling.

Good judgement comes from experience, and experience comes from bad judgement.

Barry LePatner



VINTERMØTET PÅ GEILO 2000

NCSs Vintermøte på Geilo 2000

Innledning ved Hans-Petter Dørum,
Fylkessykehuset på Lillehammer

Bortsett fra skiføret som sviktet ble det er igjen avholdt et vellykket Vintermøte på Geilo 4 til 6 februar. Det var 157 deltagere hvorav 94 var leger.

Gullstetoskopet ble i år av formannen Rune Wiseth tildelt overlege Jan Erik Otterstad ved Vestfold Sentralsykehus. Han fikk prisen for sin innsats innen ekkokardiografi og preventiv kardiologi hvor han er med i utarbeidelsen av norske retningslinjer. Han har i en årrekke sammen med professor Sigurd Nitter-Hauge stått for arrangementen av Havnamøtet som nå er blitt NCS' faste Høstmøte om ekkokardiografi.

Vintermøtet vil fra neste år bli arrangert på Lillehammer. Med fly til Gardermoen og god togforbindelse skulle møtet være lett tilgjengelig for kolleger fra hele landet. Rammen for Vintermøtet vil bli utvidet med arrangement av tellende kurs for videre- og etterutdannelse.

98

Immunologiske aspekter ved hjertesykdom (aterosklerose)

Lars Gullestad, Bærum sykehus

Basert på både in vivo og in vitro studier er det i dag holdepunkter for at immunologiske prosesser kan spille en patogenetisk rolle ved utvikling av aterosklerose og koronar ischemisk hjertesykdom. Det er funnet høye plasma konsentrasjoner av flere inflammatoriske mediatorer, bl.a. av inflammatoriske cytokiner som tumor nekrose faktor (α), hos pasienter med angina pectoris, med spesielt høye nivåer hos de med ustabil sykdom (Ikeda et al. *Circulation* 1995;92:1693; Bia-

succi LM. *Circulation* 1996;94:874). Slike inflammatoriske forandringer er også påvist på det cellulære plan med bl.a. oppregulering av adhesjonsmolekyler på granulocytter og monocytter hos pasienter med ustabil angina med spesielt høye nivåer på celler isolert fra koronarsirkulasjonen (Mazzone A. *Circulation* 1993;88:358). Det er også holdepunkter for at disse inflammatoriske mediatorene ikke bare representerer epifenomener, men at de avspeiler viktige patogenetis-

ke mekanismer i utviklingen av koronar-sykdom. Flere studier har bl.a. vist at aktiverte monocytter og T-celler kan infiltrere det aterosklerotiske plaquet og bl.a. gjennom aktivering av glatte muskelceller og endotel, være med på å drive den aterosklerotiske prosessen framover (Libby P. *Circulation* 1995;362:801). Det er også nylig vist at T-celler via CD40L-CD40 interaksjon kan aktivere matriks metalloproteinaser som igjen kan påskynde plaqueruptur med utvikling av ustabil koronarsyndrom til følge. Vår første målsetting var derfor å kartlegge nivået av løselig CD40 ligand (sCD40L) og graden av ekspresjon av denne ligand på T-lymfocytter hos pasienter med stabil og ustabil angina pectoris.

CD40-CD40 ligand ved angina pectoris

CD40 ligand finnes først og fremst på T-celler og aktiverte blodplater, og finnes også i løselig form (sCD40L). Reseptoren for liganden, CD40, hører til TNF α reseptor familien, og finnes på B-celler, makrofager, endotelceller og glatte muskelceller. Det er kjent at interaksjon CD40L-CD40 er nødvendig for en normal B-cellerespons. Imidlertid tyder nyere studier på at denne interaksjonen har betydning i det aterosklerotiske plaque i forhold til aktivering av metalloproteinaser, induksjon av adhesjonsmolekyler, cytokiner og tissue factor. Denne interaksjonen kan således ha betydning for både utvikling av aterosklerose og plaqueruptur. For å studere systemet nærmere undersøkte vi perifert blod hos 29 pasienter med stabil angina pectoris (AP), 26 med ustabil angina pectoris (UAP, pasienter henvist til akuttutredning med kort sykehistorie på ustabil situasjon og ischémiforandringer i EKG) samt 19 normale kontroller. Hovedfunnene var: 1. Begge pasientgrupper hadde øket serum

nivå av sCD40L, med de høyeste verdiene ved UAP. 2. UAP pasienter hadde øket ekspresjon av CD40L på T celler, og skilte ut økt mengde sCD40L ved stimulering. 3. Blodplater frigjør store mengder sCD40L når de stimuleres, og 4. Rekombinant CD40L inducerer frigjøring av MCP-1 fra mononucleære celler isolert fra pasienter med UAP. På bakgrunn av dette konkluderte vi med at CD40-CD40 ligandsystemet er aktivert hos pasienter med AP og UAP og kan ha betydning for plaqueruptur og utløsning av en ustabil situasjon (Aukrust et al *Circulation*. 1999; 100:614).

Betydning av kjemokiner ved koronar hjertesykdom

Kjemokiner eller kjemotaktiske cytokiner, er inflammatoriske mediatorer som ser ut til spille en patogenetisk rolle ved en rekke sykdomstilstander (f.eks. astma, HIV infeksjon, glomerulonefritt og flere autoimmune sykdommer). Kjemokiner er delt inn i to hovedgrupper. Mens CXC-kjemokiner først og fremst inducerer granulocyt kjemotakse, medierer CC-kjemokinene tilsvarende aktivitet i monocytter og T-celler. Kjemokiner er ikke bare kjemotaktiske, men kan også mediere en rekke andre biologiske responser som lymfocytproliferasjon og økt produksjon av oksygen radikaler i monocytter. Vi har nylig påvist høye serumnivåer av både CXC- og CC-kjemokiner ved hjertesvikt med spesielt høye nivåer hos de med ischémisk sykdom (Damas JK. *Card Res* 2000;45:428, Aukrust P. *Circulation* 1998;97:1136). Kjemokiner har også potensiale til å spille en viktig rolle ved utviklingen av aterosklerose. Flere kjemokiner som RANTES og ENA-78, kan spille en viktig rolle i den inflammatoriske interaksjonen mellom plater og leukocytter. Det er videre påvist høye MCP-1 nivåer i aterosklerotiske kar, og MCP-1 ser ut til å spille en sentral rolle i

induksjon av en inflammatorisk respons innen den aterosklerotiske lesjonen.

På bakgrunn av dette undersøkte vi nivået av kjemokiner i de 2 pasientgruppene som nevnt over. Siden det er holdpunkter for at kjemokiner har betydning for dannelse av frie radikaler og for at oxydativt stress kan ha betydning for frigjøring av kjemokiner var vi interessert i å studere nærmere denne interaksjonen. Hovedfunnene var følgende: 1. Pasienter med AP har økte nivåer av flere kjemokiner med spesielt høyt nivå av MCP-1, IL-8 og MIP-1a ved UAP. 2. T-celler og spesielt monocytter bidrar til det økte nivået ved UAP. 3. Pasienter med både stabil og ustabil AP var karakterisert ved øket oxydativt stress uttrykt ved øket lipidperoxydering (øket nivå av malondialdehyd (MDA)) og redusert nivå av antioxydanter (vitamin C og E, β -caroten). 4. MCP-1 øker dannelse av O₂-i monocytter fra pasienter med UAP, og antioksidanten glutathione-monoethyl ester reduserer produksjonen av IL-8 og

MCP-1 fra disse cellene. Funnene viser at både kjemokiner og oxydativt stress er øket ved AP, spesielt ved UAP, og at det er en interaksjon mellom disse systemene som kan ha patofysiologisk betydning både ved utvikling av aterosklerose og for utvikling av ustabil koronarsykdom.

Konklusjon

Basert på egne og andres studier er vår hypotese at kjemokiner spiller en patogenetisk rolle ved koronar ischemisk hjertesykdom, både ved å være viktige aktører i plate/leukocyt interaksjonen, ved å tiltrekke og aktivere leukocytsubpopulasjoner i aterosklerotiske lesjoner og ved å mediere direkte myokardskade. En nærmere forståelse av at de immunologiske prosesser kan spille en viktig patofysiologisk rolle hos pasienter med aterosklerose og koronarsykdom vil på lengre sikt kunne danne grunnlag for nye former for terapi i denne pasientgruppen.

Ny reseptormekanisme for antiarytmisk behandling

Serotoninreseptorer i hjertet som mulig nytt angrepspunkt mot atrieflimmer

Finn Olav Levy, MSD Kardiovaskulært forskningscenter og
 Institutt for kirurgisk forskning, Universitetet i Oslo,
 Rikshospitalet.

Serotonin (5-hydroksytryptamin, 5-HT) er et signalstoff av stor betydning i hjerte-/karsystemet. Serotonin ble oppdaget for 50 år siden og fikk sitt navn fordi det ble påvist i serum og forårsaket vasokonstriksjon og blodtrykksstigning. Etter-

hvert er det blitt klart at serotonin har svært komplekse effekter i det kardiovaskulære system. Effektene består i både bradykardi og tachykardi, både hypo- og hypertensjon, og både vasodilatasjon og vasokonstriksjon, gjennom forskjellige 5-

HT-reseptorer på perifere nerver, hjertemuskel og blodårer (1-3). Effektene av serotonin på hjerte og blodtrykk kan være direkte på hjerte og blodårer og/eller indirekte via sentralnervesystemet. Serotonin er av betydning ved bl.a. hypertensjon, cerebral og coronar vasospasme og Raynaud's fenomen. Det er også nylig vist sammenheng mellom høye plasma serotonin-nivåer og økt forekomst av coronarsykdom (4).

Alle kjente effekter av serotonin formidles via en rekke forskjellige reseptorer, som basert på farmakologi og primærstruktur er klassifisert som 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ og 5-HT₇, hvorav flere av gruppene inneholder flere subtyper (5,6). Bortsett fra 5-HT₃-reseptorene, som er ligand-avhengige ionekanaler, er alle de hittil klonedde 5-HT-reseptorene G-protein-koblede reseptorer (7), og kobler til hhv. G_i og hemming av adenylylcyklase (5-HT₁), G_q og stimulering av fosfolipase C (5-HT₂), eller G_s og stimulering av adenylylcyklase (5-HT₄, 5-HT₆ og 5-HT₇) (6). Lite er så langt kjent om hvilke av 5-HT-reseptorene som formidler de forskjellige effektene av serotonin i hjerte-/karsystemet.

Direkte effekter av serotonin på hjertet har inntil nylig vært mindre kjent. I atriene hos menneske fører 5-HT til økt kontraktsjonskraft og slagfrekvens gjennom serotoninreseptoren 5-HT₄ (8,9). Stimulering av disse reseptorene er i eksperimentelle studier vist å fremkalle arytiske kontraksjoner, og de er derfor et mulig angrepspunkt for fremtidig behandling og/eller forebygging av atrieflimmer (10,11). Ved atrieflimmer er det økt tendens til at blodet lever seg på innsiden av atrieveggen og danner tromber som kan løsne og føre til bl.a. hjer-neslag (12). Viktig i denne sammenhengen er at de høyeste nivåene av serotonin finnes i blodplater, og serotonin frigjøres ved blodplateaggregasjon. Den mest sannsynlige kilden for serotonin til

stimulering av atriens 5-HT₄-reseptorer i sammenheng med atrieflimmer er derfor blodplater. En ond sirkel kan oppstå, hvor atrieflimmer gir dårlig blodstrøm som disponerer for trombedannelse, og hvor trombedannelse vil friggi serotonin fra blodplater, noe som vil bidra til å forsterke/opprettholde atrieflimmeren via 5-HT₄-reseptorene.

Studier av serotonins effekter og serotoninreseptorer kompliseres av at samme effekt av serotonin kan medieres av forskjellige reseptorer i forskjellige arter av pattedyr. For eksempel medieres kardioeksitatoriske effekter av serotonin via 5-HT₇-reseptorer hos katt, 5-HT_{2A}-reseptorer hos rotte, 5-HT₃-reseptorer hos kanin (via frigjøring av noradrenalin), muligvis både 5-HT₃ og 5-HT₄-reseptorer hos hamster, og 5-HT₄-reseptorer hos gris og menneske (13). Fordi samme effekt av serotonin kan medieres av andre reseptorer hos menneske enn i vanlig brukte dyremodeller er det behov for omfattende kunnskap om de forskjellige reseptorenes egenskaper og distribusjon hos menneske for å avklare de ulike reseptorenes betydning i forkant av evt. kliniske studier. I vår gruppe ved MSD kardiiovaskulært forskningsenter er vi godt i gang med slike undersøkelser, for å klarlegge om 5-HT₄-selektive serotonin-antagonister kan være egnet til forebygging og/eller behandling av f.eks. atrieflimmer. Vi har klonet hhv. fire og tre forskjellige spleisevarianter av serotoninreseptorene 5-HT₄ og 5-HT₇, som alle stimulerer adenylylcyklase, uttrykt reseptorproteinene i stabile cellelinjer og karakterisert reseptorene farmakologisk. Vi vil i våre videre studier undersøke betydningen av disse forskjellige reseptorene i hjertet, med vekt på deres mulige betydning i atrieflimmer.

Samtidig er det fra andre grupper rapportert data fra eksperimentelle studier på gris som underbygger hypotesen om at 5-HT₄-reseptor-blokkade kan ha

anti-arytmisk effekt (14). Det er utviklet flere selektive 5-HT₄-reseptor-antagonister til eksperimentell bruk, men ingen er så langt under klinisk utprøving. Selv om det kan være langt frem til praktisk klinisk anvendelse, er dette reseptorsystemet lovende med tanke på ny fremtidig terapi mot atrieflimmer.

Referanser:

1. Le Messurier DH, Schwartz CJ, Skinner SL, Whelan RF. Cardiovascular effects of intravenous infusions of 5-hydroxytryptamine in man. *Br J Pharmacol* 1959; 14:246-250.
2. Saxena PR, Villalon CM. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 Suppl 7:S17-S34.
3. Martin GR. Vascular receptors for 5-hydroxytryptamine: distribution, function and classification. *Pharmacol Ther* 1994; 62:283-324.
4. Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug JE. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation* 1999; 100:483-489.
5. Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PPA, Middlemiss DN et al. Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacol* 1986; 25:563-576.
6. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46:157-203.
7. Frazer A, Maayani S, Wolfe BB. Subtypes of Receptors for Serotonin. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30:307-348.
8. Kaumann AJ, Sanders L, Brown AM, Murray KJ, Brown MJ. A 5-hydroxytryptamine receptor in human atrium. *Br J Pharmacol* 1990; 100:879-885.
9. Kaumann AJ. Piglet sinoatrial 5-HT receptors resemble human atrial 5-HT₄-like receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 242:619-622.
10. Kaumann AJ, Sanders L. 5-Hydroxytryptamine causes rate-dependent arrhythmias through 5-HT₄ receptors in human atrium: facilitation by chronic α -adrenoceptor blockade. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994; 349:331-337.
11. Kaumann AJ. Do human atrial 5-HT₄ receptors mediate arrhythmias? *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15:451-455.
12. Wolff PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988.
13. Kaumann AJ, Sanders L. 5-Hydroxytryptamine and human heart function: The role of 5-HT₄ receptors. In: Eglen RM, editor. *5-HT₄ receptors in the brain and periphery*. Berlin: Springer, 1998: 127-148.
14. Rahme MM, Cotter B, Leistad E, Wadhwa MK, Mohabir R, Ford AP et al. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the atrial selective 5-HT₄ receptor antagonist RS-100302 in experimental atrial flutter and fibrillation. *Circulation* 1999; 100:2010-2017.

***There was a young fellow named Bliss
Whose sex life was strangely amiss,
For even with Venus
His recalcitrant penis
Would never do better than***

***t
h
i
s***

Xenotransplantasjon som mål

Arnt E. Fiene, overlege dr.med.,
Thoraxkirurgisk avdeling, Rikshospitalet

På grunn av mangel på donororganer kan livreddende transplantasjonsbehandling i dag ikke tilbys alle pasienter som trenger det. Det arbeides derfor med å utvikle metoder for å transplantere celler, vev og solide organer fra dyr (xenotransplantasjon) som temporær behandling i ventetiden på humant organ, eller som permanent behandling ved organsvikt. Det er i dag bred faglig enighet om at gris er det mest aktuelle dyr for transplantasjon til menneske.

Ett av problemene ved xenotransplantasjon, hyperakutt avstøtning, kan trolig løses ved bruk av organer fra transgene griser. Flere problemer må imidlertid løses, spesielt de forsinkede immunologiske avstøtningsreaksjoner og de fysiologiske og metabolske konsekvenser av ulikheter mellom grise- og menneskeorganer. Risikoen for overføring av infeksjoner fra gris til mottageren må avklares og legale, etiske, sosiale og økonomiske forhold må utredes. Utviklingsarbeidet pågår for fullt og det kan forventes at klinisk xenotransplantasjon blir mulig om få år.

Økt behov av organer for transplantasjon

For pasienter med livstruende og irreversibel organsvikt er allotransplantasjon (organtransplantasjon fra menneske til menneske) den beste og ofte eneste gjenværende behandlingsmulighet. Omlag en tredel av pasientene på ventelisten for hjerte-og lungetransplantasjon dør før de får tilbud om organ. Behovet for transplantasjon øker med 5-15% årlig i Nor-

ge, til tross for strenge indikasjoner. For å fylle dette behovet kan bruk av dyreorganer bli aktuelt i fremtiden (xenotransplantasjon).

Bruk av dyr til behandling av sykdom hos menneske

Det er i dag bred enighet om at gris er det mest aktuelle dyret til human transplantasjon. Xenotransplantasjon kan utføres elektivt, tilpasset den enkelte mottaker og med immunsuppressiver gitt på et optimalt tidspunkt. Dyrene kan genmodifiseres og organene dermed tilpasses mottakeren.

Immunologi ved xenotransplantasjon

Immunreaksjonene ved xenotransplantasjon er vanligvis kraftigere og tildels annerledes enn ved allotransplantasjon. Mennesket har naturlige antistoffer mot endotelceller fra gris, som kombinert med aktivering av komplementsystemet gir en hyperakutt avstøtning av organet med ledsagende blodpropp og sviktende funksjon. Fordi komplementaktivering er så viktig ved hyperakutt avstøtning, har man i særlig grad prøvd å hindre denne aktiveringen. Blokkering av komplementaktivering kan skje ved å bruke løselige komplementinhibitorer eller ved transgen teknikk. Ulike strategier for å påvirke komplementsystemet i væskefasen er undersøkt ved Rikshospitalet. Immunglobulin i høy dose, et nytt C3 bindende peptid og C1-inhibitor hadde alle en signifikant modulerende effekt på

komplementsystemet og en meget gunstig effekt på graftoverlevelsen. En alternativ strategi for å hemme komplementaktivering er å manipulere den normale komplementregulering på endotelcellenes overflate. Transgen ekspresjon av mottakers komplementregulerende proteiner i givervevet har vist seg å være effektiv for å dempe den hyperakutte avstøtningen. Immunsupprimerte forsøksdyr overlevde opptil tre måneder etter at deres nyrer eller hjerte var skiftet ut med transgene griseorganer.

I dyreforsøk er det altså mulig å dempe hyperakutt avstøtning i betydelig grad. I de følgende dager ser man i slike tilfeller xenogene immunreaksjoner i form av akutt vaskulær avstøtning, også kalt forsinket xenograftavstøtning. Disse reaksjonene ansees i dag å være det store gjenstående immunologiske hinderet for transplantasjon mellom gris og menneske og er karakterisert ved endotelskade, ødem, iskemi og diffus trombose. Infiltratene består hovedsakelig av mononukleære leukocytter. Cellemediert avstøtning av organet vil skje etter uker til måneder dersom akutt vaskulær avstøtning unngås. Denne reaksjonen er hovedsakelig betinget i en spesifikk T-cellemediert immunreaksjon mot de fremmede antigener. Det er holdepunkter for at den er betydelig kraftigere ved xenoenn ved allotransplantasjon. Man forsøker med genteknikk å øke ekspresjonen av de signalproteiner i cellen som motvirker aktivering. Endotelcelleaktivering som induserer proteinsyntese er karakteristisk for akutt vaskulær rejeksjon. Det er i dag holdepunkter for at man ved introduksjon av beskyttende gener kan differensiere endotelcellens respons i retning av en "anti-inflammatorisk" og "anti-apoptotisk" profil og dermed motvirke både celleaktivering og celledød. Induksjon av immunologisk toleranse kan være nødvendig for langtidsoverlevelse av xenotransplantater. Slik toleran-

se er oppnådd ved bruk av hematopoetisk vev fra giver. Man kan dermed oppnå blandet kimerisme og slik trolig unngå både humorale og cellulære immunbarrierer mot xenograft.

Ikke-immunologiske faktorer

Fysiologiske barrierer med henblikk på vekst, relative livsløp, anatomiske varianter og hvordan organer vil fungere under andre fysiske betingelser, for eksempel oppreist stilling, er forhold som må studeres nærmere. Sannsynligvis vil et grisehjerte kunne fungere fysiologisk i et menneske, selv om det er visse anatomiske og fysiologiske forskjeller. Molekylære ulikheter mellom artene av signalstoffer, hormoner og vekstfaktorer kan gi både fordeler og ulemper ved xenotransplantasjon.

Overføring av smitte - xenozyoonoser

Faren for å overføre patogene agenser fra giver til mottaker er til stede ved alle transplantasjoner og har medført en foreløpig utsettelse av klinisk utprøving av xenotransplantasjon. Virusinfeksjon kan ha en lang latensperiode. I latensperioden kan den transplanterte potensielt smitte sine omgivelser før infeksjon påvises. Kromosomene til alle pattedyr, inkludert gris og menneske, inneholder naturlige retrovirus som arves fra generasjon til generasjon, uten å forårsake skade. Disse kan ikke fjernes fra giverpoolen. Ingen sykdom hos gris har imidlertid vært assosiert med disse virusene og det er ingen holdepunkter for at endogene retrovirus fra gris har forårsaket sykdom hos mennesker. Det er heller ingen indikasjon på at endogene retrovirus fra gris krysser artsbarrieren etter transplantasjon, selv om det in vitro er påvist at to slike virustyper kan induseres til å

krysse artsbarrieren fra griseceller til humane celler. Det er grunn til å merke seg at den infeksjøs risiko generelt ved xenotransplantasjon kan bli mindre enn ved allotransplantasjon på grunn av muligheter for screening og elektiv virksomhet.

Klinisk anvendelse av xenotransplantasjon

Innføring av klinisk xenotransplantasjon vil sannsynligvis skje trinnvis. Først vil det trolig bli benyttet frie xenograft og ekstrakorporale xenogene organer. Begrensede kliniske forsøk av denne art er allerede iverksatt i utlandet. Deretter vil xenograft bli benyttet som "bro" eller temporære transplantater før humane transplantater blir tilgjengelig. Griseorganer kan så bli forsøkt som permanente transplantater, i første omgang hos pasienter som har alloantistoffer eller som av annen grunn ikke er kandidater

for allotransplantasjon. Risikoen for kritisk syke pasienter vil bli større ved å stå på venteliste etterhvert som tiden går og organ ikke blir tilgjengelig enn å akseptere et tilbud om xenotransplantasjon. Den videre utvikling beror i stor grad på hvilke risikoer for utvikling av en eventuell epidemi som samfunnet er beredt til å akseptere. Det vil uansett være riktig å gå forsiktig frem og starte med små og kontrollerte klinisk studier.

Litteratur

- Fiane AE, Geiran OR, Søreide O, Thorsby E, Aasen AO. Organtransplantasjon med dyreorganer (xenotransplantasjon). Status og fremtidig utvikling. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 1071-6.
- Fiane AE, Mollnes TE. Transplantasjon fra dyr til menneske. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; : .
- Fiane AE. Pig-to-human xenotransplantation. Inhibition of hyperacute rejection. Doktorgrad 1999. ISBN 82-7722-103-7.

Radiofrekvens maze hos pasienter med atrieflimmer og som gjennomgår mitralkirurgi

Erik Kongsgård, Kardiologisk avd., Rikshospitalet

Atrieflimmer (AF) er assosiert med en dobling av kardiovaskulær mortalitet, økning i risiko for systemiske embolier og slag. AF fører også til en forverring av hjertets funksjon p.g.a. tap av aktiv atrial transport funksjon, uregelmessig eller rask ventrikel frekvens og progressiv kardiomyopati. Mitral klaffefeil er en av de vanligste årsakene til atrieflimmer.

Cirka halvparten av pasientene som opereres for mitralklaffefeil har AF. Selv

om mitralklaff reparasjon (mitralplastikk) eller ventilimplantasjon forbedrer den transmitrale hemodynamikk, har studier vist at kun 20% av pasientene som hadde AF preoperativt er i sinusrytme ett år etter operasjonen.

Med persisterende AF - etter ellers vellykket mitralklaff-operasjon - er pasientene ofte plaget med palpitasjoner, opplever liten bedring i arbeidskapasitet og behøver livslang warfarin behandling.

Det kun en etablert kurativ operasjonsmetode for AF. James Cox introduserte i 1987 den såkalte Maze-operasjonen hvor multiple linjer insideres i venstre og høyre atrium. Rasjonalet for operasjonen er å dele opp atriene i mindre arealenheter slik at AF reentry kretser ikke kan oppstå. Hensikten er å kurere AF og få tilbake kronotrop sinus rytme, å etablere atrioventrikulær synkron kontraksjon og å få en aktiv venstre og høyre atrium transportfunksjon. Frem til 1995 hadde Cox operert 178 pasienter. 67% av pasientene gjennomgikk kun maze-kirurgi og hadde ikke behov for annen hjertekirurgi. 58% av pasientene hadde paroxysmal AF (PAF) som hoveddiagnose. Den perioperative mortaliteten var 2%. 94% fikk tilbake sinusrytme og 94% hadde bevart venstre atriumfunksjon. Oppfølgingstiden var 8 måneder til 8 år.

Mayoklinikken (Minnesota) har kombinert maze-prosedyren med mitralkirurgi (39 pasienter). Etter 2.8 år hadde alle pasientene i gruppen som hadde PAF sinusrytme og 70% i gruppen som hadde persisterende AF før kirurgi hadde sinusrytme. Forekomsten av slag var også redusert i forhold til en kontrollgruppe. Det var ingen peri- eller postoperativ mortalitet.

Osaka gruppen har rapportert om 65% suksess med kombinasjonen mitralkirurgi og maze. De viste også at faktorer som predikerer suksess var varighet av AF og venstre atriums størrelse. Disse tre arbeidene viser at maze-prosedyren kan ødelegge substratet for AF og dermed forhindre residiv, kan gjenopprette sinusrytmen og at venstre atriums aktive transportfunksjon ikke blir ødelagt av insisjonene.

Selv om maze-prosedyren har vist seg å være effektiv i å få tilbake og bevare sinusrytmen er den ikke uten problemer. Selve kirurgien er vanskelig og prosedyretiden økes betraktelig. Ved kombinert

mitralkirurgi / maze doubles tiden i hjerterelunge maskin i forhold til kun mitralkirurgi. Man har derfor lett etter alternative metoder som kan indusere maze-linjene raskere enn incisjon og suturering. Sie og medarbeidere har utviklet en radiofrekvens ("diatermi") probe som raskt kan lage linjer. 75 pasienter som gjennomgikk mitralkirurgi fikk samtidig utført maze-operasjon med denne proben. RF-maze økte prosedyretiden gjennomsnittlig med 17 minutter. Den perioperative mortalitet var 5%. Etter 18 måneder var 82% av pasientene fortsatt i sinusrytme.

Andre operatører har modifisert selve maze-operasjonen. Sueda et al utførte kun kirurgisk (incisjoner) maze i venstre atrium hos pasienter som gjennomgikk mitralkirurgi. Gjennomsnittlig AF varighet var 7.8 år. 78% av pasientene hadde sinusrytme etter ett år. Kotkamp og medarbeidere utførte venstresidig maze hos 12 pasienter med en RF probe med en økning i prosedyretid på fra 12 til 22 minutter. De hadde ingen perioperativ mortalitet og 82% av pasientene var i sinusrytme etter et år. Epikardiell venstre atrium RF-maze er utført av Benussi et al. hos 26 pasienter som gjennomgikk mitralkirurgi. Etter ett år hadde 73% sinusrytme.

De fleste studiene har vist at atriets størrelse, atrieflimmerens varighet, hjerterestørrelse, f-bølge amplitude i V1 er prediktorer for suksess. Pasienter som har et venstre atrium på over 7 cm, AF varighet over 10 år og f-bølger i V1 er ikke egnede kandidater til vanlig maze- eller modifisert maze-prosedyre.

Foreløpig foreligger det data fra et fåtall entusiastiske operatører. Det er derfor behov for prospektive, randomiserte studier som ser på fordeler og ulemper med modifisert maze-kirurgi i forbindelse med mitralkirurgi. Potensiell gevinst med vellykket maze vil være aktiv atrie transportfunksjon, bedret kardi-

al hemodynamikk og en redusert risiko for trombo-emboliske episoder. I tillegg vil sinusrytme redusere behov for antiarytmiske medikamenter, ventrikkelfrekvens kontrollerende medikamenter og

warfarin. Mulig risiko er et mer komplisert postoperativt forløp på grunn av lengre hjertelunge maskintid og aorta avklemmingstid.

Acute Resumption of Conduction in the Cavotricuspid Isthmus after Catheter Ablation in Patients with Common Atrial Flutter

Jian Chen, Per Ivar Hoff, Ole Rossvoll, and Ole-Jørgen Ohm.
Haukeland University Hospital.

110

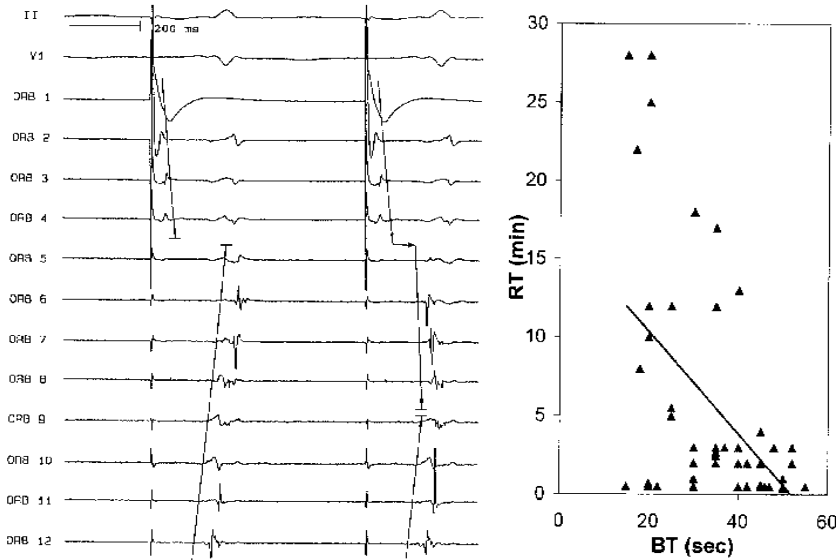
The cavotricuspid isthmus conduction (CIC) is closely associated with maintenance and recurrence of atrial flutter (AF). The acute resumption of CIC and its relationship with recurrence rate during follow-up have not been quantitatively evaluated after catheter ablation.

Patients and methods

In 96 consecutive patients (59 ± 9 years, 84 men) who underwent a successful catheter ablation procedure for common AF, a 24-pole catheter was positioned along the tricuspid annulus spanning isthmus to assess the conduction or block. The procedure endpoint was defined as the complete bi-directional CIC block. A 30-minute period was used to observe a possible acute restoration of CIC. Block time (from onset to the moment of CIC block in the last burn, BT) and recurrence time (from the end of successful burn to the moment of CIC recovery, RT) were recorded.

Results

During the 30-minute observation, CIC resumed in 30 (31.3%) patients, once in 18 and two or three times in 12. RT ranged from 0.5 to 28 minutes (mean 5.7 ± 5.9). BT in the successful burn followed by CIC restoration or persistent block was 34 ± 10 and 13 ± 5 seconds ($p < 0.0001$) respectively. A negative correlation between BT and RT was found ($r = -0.49$, $p < 0.001$). If the value of $BT^{3/20}$ seconds was used as a criterion, the positive predictive value for acute resumption is 93% with a sensitivity of 91% and a specificity of 90%. During a mean follow-up of 13 ± 5 months, only 4 (4.2%) patients experienced clinical recurrence of AF. The left figure shows an example of CIC restoration after ablation. The right figure shows the negative correlation between BT and RT.



Conclusions

Our study suggests that acute resumption of CIC is common with marked variation in RT. BT has a predictive value for the acute restoration. It is essential to observe for at least 30 minutes after CIC block has been obtained in order to minimize the likelihood of AF recurrence in long-term follow-up.

111

Radiofrekvensablasjon av arytmier hos pasienter med hjertesvikt

Per Ivar Hoff, Arytmisenteret,
Hjerteavdelingen, Haukeland Sykehus

Radiofrekvensablasjon (RFA) av hjertearytmi innebærer at radiobølgeenergi levert via endokardiale katetre fjerner vev som er nødvendig for takyarytmi. Indikasjon for RFA har oftest vært symptomer på takykardi i form av hjertebank eller synkope. I enkelte sammenhenger kan hjertearytmi være eneste årsak til

hjertesvikt eller en mulig bidragende faktor. I disse situasjoner kan hjertesvikt være indikasjon for RFA av arytmier. Dokumentasjonen når det gjelder effekten på hjertesvikt er begrenset og litt større materialer omhandler bare pasienter med atrieflimmer.

Arytmier som kan gi eller øke hjertesvikt

- Vedvarende (incessant) atrietykardi
- Vedvarende atrioventrikulær (AV) reentry-takykardi (Coumel-takykardi)
- Vedvarende ventrikkeltakykardi
- Kronisk atrieflutter
- Kronisk atrieflimmer med høy frekvens
- Paroxysmal atrieflimmer

Vedvarende atrie-, atrioventriculær- og ventrikkeltakykardi

Vedvarende atrietykardi kommer fra et fokus som hyppigst er lokalisert på crista terminalis i høyre atrium eller i lungevene innmunningene i venstre atrium. Det kan foreligge 1:1 overledning fra atrier til ventrikler. Atriefrekvensen kan være opptil 250/min, men blokkering i AV-knuten gir da ofte en noe lavere ventrikkelfrekvens.

Vedvarende atrioventriculær reentry-takykardi skyldes reentry mellom AV-knuten og en spesiell WPW bane i bakre del av septum med bare langsom retrograd ledningsevne (Coumel fiber).

Begge disse tilstander kan presentere seg som kardiomyopati med sviktssymptomer og tegn samt rask hjerteaksjon > 120/min (takykardiomyopati). Tilstanden kan misoppfattes som primær myokardsykdom med sekundær sinustakykardi da PQ-tiden er nær normal under arytmi. P-bølgens utseende kan gi indikasjon på at dette er annen arytmi-mekanisme, spesielt Coumel arytmi som har negativ p-bølge i II III og AVF. Man bør alltid overveie om det kan foreligge en primær arytmi hvis hjertesvikt ikke har annen klar etiologi. Disse arytmitypene utgjør < 5 % av pasientene i ablasjonsmaterialene, men de er viktige å diagnostisere da ablasjonsbehandling

alene er kurativ og vellykket hos 90 % av pasientene.

Vedvarende ventriculær takykardi oppstår som regel hos pasienter med uttalt ischemisk eller myopatisk hjertesykdom. De fleste har allerede ventrikkelsvikt og behandling for anfallsvis ventrikkeltakykardi i form av medikamenter eller defibrillator. Ofte kan slik vedvarende ventrikkeltakykardi være noe langsommere enn ved paroxysmal form og kan representere et sluttstadium i sykdomsprosessen. Hos noen vil det imidlertid kunne være aktuelt å gå til invasiv mapping av arytmiområdet og forsøke ablasjon av dette. De beste sentra har ca 80% akutt suksessrate, men residivfrekvensen er betydelig. Tilbudet i Norge er fortsatt noe begrenset og avhengig av bedre mappetstyr ved arytmi-sentrene.

Kronisk eller paroxysmal type I atrieflutter

Atrieflutter med atriefrekvens omkring 300/min kan gi langvarig høy hjertefrekvens opptil 150/min pga. 2:1 AV-overledning. Ofte forekommer denne arytmi-form i forbindelse med annen hjertesykdom. Over tid kan dette gi eller forverre hjertesvikt. I dag kan radiofrekvensablasjon med anleggelse av en ablasjonslinje fra tricuspidalklaffen til vena cava inferior stoppe og hindre slik atrieflutter hos 90% av pasientene. Ettersom atrieflutter hos noen også kan gi atrieflimmer er ablasjon av atrieflutter svært interessant. Større studier på effekten av dette på hjertesvikt foreligger ikke.

Kronisk og paroxysmal atrieflimmer

Ved atrieflimmer er høy gjennomsnittsfrekvens viktigste moment i sviktutviklingen men enkelte arbeider kan tyde på at varierende RR intervaller også har noe betydning.

To ablasjonsmetoder er mulige i dag.

En metode er modifikasjon av langsom ledningsbane bak i atrieseptum ved sinus coronarius ostiet. Dette angis i flere materialer å være vellykket hos ca 80 % av pasientene og gir endret AV-overledning og langsommere hjerterefrekvens. Metoden har til nå ikke vært benyttet ved de norske arytmisentrene. Dette skyldes blant annet at en ikke får regelmessig hjertereksjon eller full kontroll med frekvensen og det foreligger mulighet for AV-blokk under eller etter prosedyren.

Den andre metoden er å avbryte AV-knuten komplett slik at en får et AV-blokk med langsom erstatningsrytme og implantere pacemaker. Ved paroxysmal atrieflimmer benyttes en tokammer DDD/ DDDR pacemaker, mens det ved kronisk atrieflimmer benyttes et enkammer VVIR system. Her foreligger noen studier.

Den mest kjente er The Ablate and Pace Trial som omfattet 15 sentre. Det ble utført AV-knute ablasjon og implantert pacemaker for medikament refraktær atrieflimmer hos 156 pasienter med alder 66,1 + 11,5 år og strukturell hjertesykdom hos 78,2 %. Atrieflimmer var kronisk hos 70 pasienter og paroxysmal eller tilbakevendende hos 86. AV knute ablasjon lyktes hos 155 av 156 (99,4%).

Ett års overlevelse var 85.3 %. Det tilkom 23 dødsfall hvorav 5 var plutselig død.

Ved EF < 45% var overlevelsen 73 %, ved EF > 45% var den 88 % (p=0.03). Venstre ventrikkel ejsjonsfraksjon etter 12 mnd var ikke endret for hele gruppen men, ved EF < 0,31 økte denne til 0,41 etter 3 måneder og etter 12 måneder. Tre-demølle gangtid var uendret

10.0 + 4.3 min og 11.6 + 3.6 min ved start og etter 12 mnd og VO₂ max var uendret 1467 + 681 ml O₂ og 1629 + 739 ml. NYHA klasse ble bedret fra 2.1 til 1.8 etter 3 mnd og 1.9 etter 12 mnd.

Man konkluderte med at AV-knuteablasjon og pacemakerimplantasjon ved atrieflimmer ga reduserte symptomer og bedret venstre ventrikkelfunksjon. Det forelå ingen kontrollgruppe.

Et moment ved denne behandlingsform av atrieflimmer har vært forekomst av plutselig død i perioden etter prosedyren, men heller ikke her foreligger kontrollgrupper. Det kan skyldes pasientseleksjonen med eldre og mer hertesynke pasienter. Proarytmi har også vært overveid. Gasparini (Italia 1999) mener i sitt materiale fra 1987-1997 med 585 pasienter alder 66 + 11 år (paroxysmal AF 308, kronisk 277, VVIR pacemaker 454, DDDR 131) at slik plutselig død er sjelden. Observasjonstiden var 33 + 24 mnd og av 80 dødsfall var 17 plutselige (3% eller 1.4% pr. år).

Konklusjon

Data og erfaringer omkring radiofrekvensablasjon er basert på pasienter med symptomer på takykardi. Radiofrekvensablasjon er indisert som kurativ og profylaktisk behandling av hertesvikt ved vedvarende arietakykardi og Coumel takykardier.

Metoden er indisert som mulig kurativ og profylaktisk behandling av hertesvikt ved type I atrieflutter og kan være indisert hos utvalgte pasienter med vedvarende ventrikkeltakykardi.

Radiofrekvensablasjon av AV knute med implantasjon av pacemaker kan ha betydning som tilleggsbehandling ved hertesvikt og kronisk eller paroxysmal medikamentrefraktær atrieflimmer med høy hjerterefrekvens og symptomer på takyarytmi.

***Gud elsker den jevne mann, derfor har han skapt så mange av dem.
Abraham Lincoln***

Pacemaker behandling ved tusenårsskiftet

Svein Færestrand, Hjereteavdelingen, Haukeland Sykehus

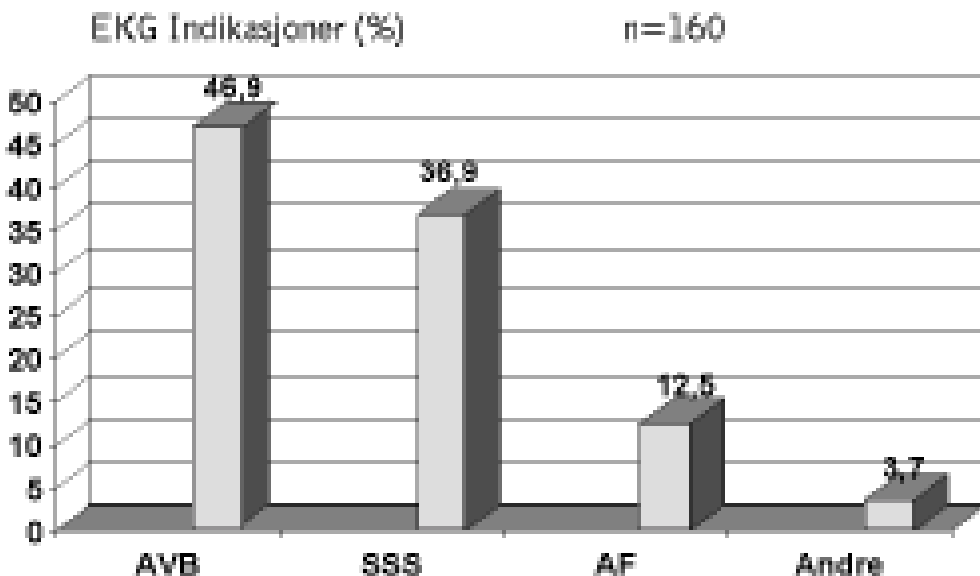
Valg av pacemaker systemer

Fordelingen av kardiale ledningsforstyrrelser som danner indikasjonene for permanent pacemaker har vært nokså uforandret i den vestlige verden i svært mange år, og data fra vårt sykehus er representativt for denne fordelingen (Figur 1). Utviklingen innenfor pacemaker teknologien har ført til at en nå har tilgang på pacemakere som på en helt annen måte kan optimalisere den sentrale hemodynamikken utfra den enkelte pasients behov. Dette har påvirket valget av type pacemaker slik at det nå implanteres et økende antall fysiologiske pacemakere

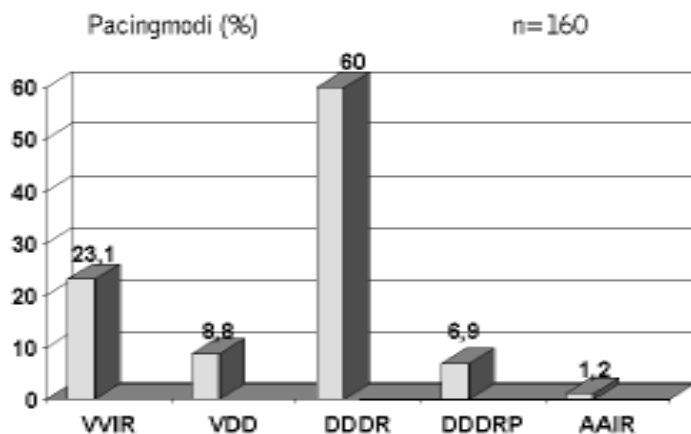
og pacemakere med biosensorer for optimalisering av hjertets kronotrope respons. Figur 2 viser fordelingen av ulike pacemaker typer ved vårt sykehus. Som en kan se utgjør to-kammer pacemakere (DDD/DDDR/VDD/DDDRP) hele 75% av de 160 nyimplanterte pacemakere. Antallet skiftninger avspeiler oftest hvilke type pacemakere pasienten opprinnelig fikk, og derfor dominerer fortsatt VVI/VVIR hos disse pasientene (Figur 3). I noen tilfeller har en oppgradert pacemaker systemene ved skiftning for å optimalisere pasientens hemodynamikk.

117

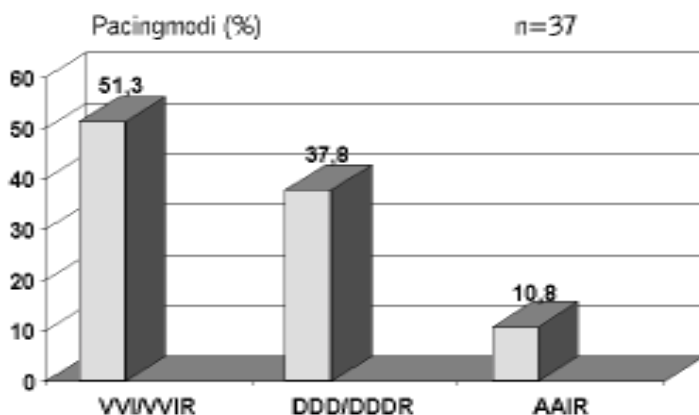
Nyimplanterte Permanente Pacemakere Haukeland Sykehus 1999



Nyimplanterte Permanente Pacemakere Haukeland Sykehus 1999



Skiftninger av Permanente Pacemakere Haukeland Sykehus 1999



Fysiologisk pacing

Valg av AV-synkrone pacemakere hos pasienter med AV-blokk øker hjertets minuttvolum i hvile med gjennomsnittlig 20-25% i forhold til VVI pacemakere. Hos pasienter med diastolisk dysfunksjon med nedsatt relaksasjon av venstre ventrikel f.eks ved aortastenose, aortaventil, hypertensjon med venstre ventrikel hypertrofi og hos eldre pasienter, er økningen av hjertets slagvolum og minuttvolum enda større ved AV-synkron pacemaker sammenlignet med VVI pacemaker. Den hemodynamisk gunstige effekten av AV-synkron pacemaker skyld-

des kombinasjon av bedret fylning av venstre ventrikel og normalisering av den kronotrope respons.

Ved moderat fysisk anstrengelse med liten hjertefrekvens økning, betyr økningen av venstre ventrikkels fylning mest, men ved kraftig fysisk anstrengelse betyr den bedrete kronotrope respons mest for den hemodynamiske gevinsten av AV-synkron pacemaker. Egne studier har vist at hos pasienter med diastolisk dysfunksjon med nedsatt relaksasjon, er det kombinasjonen av AV-synkronitet og frekvensøkning som bedrer pasientens anstrengelseskapasitet ved betydelig fysisk anstrengelse.

En stor andel av pasientene som trenger pacemaker har bevart ventrikulo-atrial

ledning, slik at når de stimuleres med pacemaker bare i ventrikkelen, vil impulsen ledes retrograd og føre til at høyre og venstre atrium trekker seg sammen samtidig med at ventriklene trekker seg sammen. Siden AV-klaffene er lukkede i systolen, vil blodet hos pasienter med ventrikulo-atrial ledning pumpes tilbake til lungene og til systemiske vener. Ved ventrikulo-atrial ledning har vi vist i studier at slagvolumet og minuttvolumet reduseres med gjennomsnittlig 20% ved VVI pacing i forhold til hos de pasientene som ikke har ventrikulo-atrial ledning. Vi har målt reduksjon av slagvolumet og minuttvolumet med hele 50%

under VVI pacing i forhold til under spontan sinusrytme hos pasienter mer valvulær aortastenose og ventrikulo-atrial ledning. Ved å velge feil pacemaker stimulerings type kan en altså redusere pasientens minuttvolum i forhold til uten pacemaker. Denne "iatrogene" sykdommen som inntreffer ved valg av feil pacemaker ved ventrikulo-atrial ledning, har fått betegnelsen "pacemaker syndromet", og dette fører til betydelige symptomer på lavt minuttvolum og lavt systemisk blodtrykk under VVI pacing.

Biosensor baserte pacemakere

Fra begynnelsen av 1980 årene fikk en tilgang på pacemakere med biosensorer som detekterer behovet for økt hjertefrekvens under fysisk anstrengelse, og som kan øke hjertefrekvensen under ventrikulær pacing (VVIR). Tidlig kunne en ved bruk av aktivitets- reagerende VVIR pacemakere vise at anstrengelseskapasiteten øker betydelig med VVIR pacemaker i forhold til med den vanlige VVI pacemakeren. I vårt materiale fra midten av 1980 tallet bedret pasientene som bare hadde pacemakerrytme, sin anstrengelseskapasitet med gjennomsnittlig 38%. Vi fant at det var et positivt lineært forhold mellom graden av hjertefrekvens økning og tiden disse pasientene kunne gå på tredemølle. Bedringen av anstrengelseskapasiteten opplevde også pasientene under alminnelige daglige gjøremål. Spesielt kunne pasienter som fikk oppgradert sitt pacemaker system fra VVI til VVIR bekrefte dette under studier med utfylling av "quality of life" spørreskjemaer. Vi fant også i langtids ekko-Doppler studier etterat pasientene fikk VVIR, at det i løpet av det første halve året kom en tids-avhengig reduksjon av venstre ventrikkels ende-diastoliske dimensjon ("remodelering"), og en økning av venstre ventrikkels kontraktile reserve. Den-

ne biosensor teknologien som er inkorporert både i en-kammer og to-kammer pacemakere, har utvilsomt representert et stort fremskritt når det gjelder å bedre pasientenes livskvalitet.

De aktivitets- reagerende sensorene baseres i dag i det vesentlige på mikroakselerometer innebygget i pacemakeren, og virker ved at kinetisk energi som oppstår når pasienten beveger seg fysisk, omgjøres i elektriske signaler som styrer hjertets stimuleringsfrekvens.

Vi har forsket i flere år på en biosensor som måler surstoffmetningen i høyre ventrikkel ved å måle refleksen av rødt og infrarødt lys fra blodets erytrocytter. Biosensorens måling er meget nøyaktig, og resultatet kan overføres via telemetri til en programmerer tilkoblet en computer som regner ut surstoffmetning fortløpende. Når pasienten anstrenger seg fysisk, vil surstoffmetningen avta og dette detekteres av biosensoren som derved øker hjertefrekvensen momentant og lineært med fallet i surstoffmetning ved økende anstrengelse. Bare pasienten reiser seg faller surstoffmetningen gjennomsnittlig 9% selv om pasienten står helt stille i hvile. Når pasientene begynner å tenke på at nå skal de anstrenge seg fysisk, ser en at surstoffmetningen faller ytterligere med påfølgende hjertefrekvensøkning før anstrengelsen har startet. Pacemakerens biosensor reagerer altså på den mentale forberedelse til fysisk anstrengelse på samme måten som den normale sinusknuten reagerer. Hos en pasient med denne pacemakeren implantert som fikk feber og pneumoni, så en markert fall i surstoffmetningen med økningen av pacemakerens stimuleringsfrekvens slik som det skjer patofysiologisk ved feber. Dette er den eneste biosensor baserte pacemakere som kan øke hjertefrekvensen og minuttvolumet ved infeksjonssykdommer.

Imidlertid fant vi ved våre studier av pacemaker med denne biosensoren at

pasienter med iskemisk hjertesykdom får betydelig fall i surstoffmetningen i høyre ventrikkel under anfall med angina pectoris. Dette fallet av surstoffmetningen fører igjen til økning av pacingfrekvensen som er ugunstig og potensielt farlig ved iskemisk hjertesykdom som en finner hos en stor gruppe pasienter. Blant annet dette forhold med "positiv feedback" av pacingfrekvensen under angina pectoris, har gjort at dette systemet ikke er kommersielt tilgjengelig. Surstoffmetnings-biosensoren må kombineres med en annen biosensor f.eks. aktivitets- biosensoren som kan detektere signalene som indikerer fysisk aktivitet, og de to biosensorene må så kryssjekke hverandre før hjerterefrekvensen endres av pacemakeren. Et slikt pacemaker system med to biosensorer hvorav surstoffmetnings- biosensoren er den ene, er hittil ikke laget.

En annen biosensor er den som kan måle lungenes tidevolum og minuttventilasjon. Denne biosensoren er også helt innebygget i pacemakeren, og lungeventilasjonen måles ved at det sendes ut elektriske mikropulser som ikke stimulerer hjertet, og impedansen for strømgang i thorax ved disse mikropulsene måles. Under lungenes inspirasjon øker impedansen og ved ekspirasjon avtar den. Målingene av tid- volum og minuttventilasjon basert på impedans måling er meget nøyaktig. Som kjent er det et nærmest positivt lineært forhold mellom økningen av lungeventilasjonen og hjerterefrekvensøkningen under fysisk anstrengelse opp til den anaerobe terskel, og denne pacemakeren øker altså hjerterefrekvensen under anstrengelse ved å måle økningen i lungeventilasjonen. Denne biosensoren er meget proporsjonal med det metabolske behov for økning av hjertets minuttvolum, men dessverre er den som eneste sensor litt for treg til å øke hjerterefrekvensen ved starten av anstrengelse. Den aktivitets reagerende biosen-

soren er til gjengjeld meget sensitiv ved starten av en anstrengelse, og øker hjerterefrekvensen fysiologisk selv ved lett anstrengelse. Ved å kombinere den aktivitetsreagerende sensor og minuttventilasjons sensoren, får en så å si normalisert hjertets kronotrope respons under fysisk anstrengelse. Denne pacemakeren med disse to biosensorene er kommersielt tilgjengelig.

Automatisk adaptering av biosensor responsen

I moderne mikroprosessor baserte pacemakerer kan en nå programmere inn i pacemakeren hvilke hjerterefrekvensfordeling den enkelte pasient skal ha i løpet av døgnet. Den ønskede frekvensfordeling baseres på vurdering av pasientens aktivitetsnivå, og biosensoren i pacemakeren vil oppdatere seg automatisk en gang i døgnet der den sammenligner pasientens historiske fordeling av pacemakerfrekvenser med det legen har programmert som mål. Biosensoren vil så gradvis adaptere seg slik at den gir pasienten en hjerterefrekvensfordeling som faller sammen med den legen har ønsket for den aktuelle pasienten. På denne måten lettes kontrollene av den enkelte pasient, for tidligere måtte hjerterefrekvens responsen evalueres ved repeterte arbeidstester av pasienten på tredemølle for å innstille biosensorens responsparametre manuelt via programmeren. Dette var meget tidkrevende, og ble oftest heller ikke gjort.

Automatisk kontroll av pacemakerfunksjoner

For 20 år siden kom pasientene til pacemaker kontroll hver 3-6 måned og da målte en strømterskelen for stimulering av høyre ventrikkel, og R-bølge amplituden indirekte ved å måle om pacemakeren senset R-bølgen ved manuelt pro-

gressivt å nedsette pacemakerens sensitivitet ved programmering. På begynnelsen av 1980 tallet begynte vi å implantere DDD pacemakere, og da måtte tilsvarende tester gjøres også for høyre forkammer. Nitid forsknings samarbeid mellom leger og pacemaker-fabrikkens teknikere har ført til at pacemakeren er utrustet slik at den på egenhånd automatisk kan måle terskelen for stimulering av høyre hjertekammer, og automatisk innstille stimuleringsspenningen etter den målte terskel og innenfor de sikkerhetsmarginer legen programmerer inn i pacemakeren. P-bølgens og R-bølgens amplituder måles også automatisk av pacemakeren som innstiller sensitiviteten både i forkammer og hjertekammer etter de målte amplituder i tråd med definerte sikkerhetsmarginer. Dette sammen med at pacemakerledningene er blitt mye bedre og sikrere gjør at pacemaker kontroller etter første året kan foretaes med ca. ett års intervall og for noen pasienters vedkommende enda sjeldnere. Det er heldigvis sjelden en finner feil-funksjon i pacemakersystemene i dag.

Pacemakeren vil utfra måling av batteriets kapasitet, impedansen i pacemakersystemet og resterende batterikapasitet, angi ved hver kontroll hvor mange måneder det er til pulsgeneratoren må skiftes. Dette har bedret sikkerheten ved pacemaker behandling. Spesielt viktig er det å få rede på resterende varighet av pacemakeren når pacemakeren har vært implantert mer enn 5 år, og særlig hos pasienter som er helt pacemakeravhengige. Siden pacemaker teknologien er så sikker i dag, kan selve testingen av sensifunksjon og terskel gjøres raskt ved kontroller.

Legene som arbeider med pacemakerpasienter, må ikke glemme at pacemakeren er implantert for å optimalisere pasientens sentrale hemodynamikk, og de må sørge for å skaffe seg kunnskap

om og konsentrere seg også om dette aspekt ved pacemakerbehandling.

Programmering av atrio-ventrikulær intervallet

På begynnelsen av 1980 tallet fant en at innstillingen av AV-intervallet hos pasienter med AV-synkron pacemakere, kan optimaliseres ved bruk av ekko-Doppler undersøkelser. Den enkelte pasient har sitt individuelle AV-intervall som gir optimal fylling av venstre ventrikel og optimalt slagvolum. Under anstrengelse vil AV-intervallet normalt reduseres med ca. 30 millisekunder (ms) fra hvile til maksimal belastning. Når AV-intervallet reduseres under anstrengelse, vil den diastoliske fyllingstid forlenges og dermed øker hjertets diastoliske fylling som igjen øker slagvolumet og minuttvolumet i forhold til om AV-intervallet var konstant. Når pacemakeren stimulerer i høyre atrium under AV-sekvensiell pacing, må AV-intervallet programmeres ca. 40 ms lenger enn når pacemakeren senser i atriet under VDD pacing for å optimalisere venstre ventrikkels fylling og slagvolum ved de to pacing modi. All denne viten har ekko-Doppler studiene skaffet til veie. Fordelen med ekko-Doppler metodikken er at en kan måle fyllingen og slagvolumet til venstre ventrikel fra slag til slag under ulike pacing modi og ved ulike programmerte AV-intervall. Dette kan en ikke gjøre med andre metoder for slagvolum- bestemmelse. Moderne pacemakere har innebygget funksjon for automatisk reduksjon av AV-intervaller ved økende hjertefrekvens under anstrengelse, såkalt "adaptivt AV-delay". Det er også innebygget automatisk forlengelse av AV-intervallet, såkalt "differential AV-delay", under AV-sekvensiell pacing sammenlignet med under VDD pacing. AV-intervallet adapteres ved dette både til hjertefrekvensen og til pacing modus.

VDD pacemaker med en ledning

Ved såkalt "single pass" VDD pacemaker kan en ved en ledning med to poler (dipol) i atriedelen av ledningen og med lednings spissen i apex av høyre ventrikel sense både de spontane atriesignale og stimulere i høyre ventrikel slik at pasienten oppnår AV-synkron pacing. Det er viktig med korrekt pasientseleksjon for optimal funksjon av VDD pacemakeren med kun en ledning. Kun pasienter med AV-blokk, med normal kronotrop sinusknute-respons, og uten forkammer takyarytmi, kan få denne pacemakeren. Vi har i egne publiserte studier vist at VDD pacemakeren med en ledning kan sense forkammer signalet meget godt under ulike fysiske aktiviteter både på kort og lang sikt. Ved dette systemet kan også leger som ikke har erfaring med å implantere atrieledninger, tilby en gruppe pasienter med AV-blokk som tidligere kanskje bare ville fått VVIR pacemaker, AV-synkron pacemaker. VDD pacemakeren med en ledning representerer derfor et fremskritt for optimalisering av hjertets hemodynamikk hos disse pasientene.

Klaffefunksjonen under pacemaker behandling

I egne studier har vi vist at AV-synkron pacing sammenlignet med VVI/VVIR pacing bevarer AV-klaffenes funksjon mye bedre. Forekomsten av trikuspidalinsuffisiens og mitralinsuffisiens blir mye mindre etter langtids AV-synkron pacing enn ved langtids VVI/VVIR pacing.

Valg av fysiologiske pacemakere hos pasienter med sinusknute dysfunksjon, vil redusere emboli forekomsten og redusere mortaliteten i forhold til om pasientene fikk VVI/VVIR pacemaker. Dette er også viktige momenter for riktig

valg av pacemaker type, spesielt gjelder dette for de yngre aldersgrupper som skal leve lenge med pacemaker.

Pacemaker behandling ved forkammer takyarytmi

Atrieflimmer og atrieflutter forekommer hos en stor pasientgruppe og denne arytmien koster helsevesenet mye penger. I den amerikanske befolkningsstudien fra Framingham fant en forekomst av atrieflimmer hos 2.3% av personene over 40 år og hos 5.9% av personene over 65 år. Studier har vist at mange pasienter som trenger pacemaker har paroksysmale episoder med disse takyarytmiene. Vi er nå midt i utprøvingen at en ny pacemakertype (DDDRP) som kan detektere forkammer takykardier, og detektere utløserarytmier for disse paroksysmale takykardier som har vist seg å være supraventrikulære ekstrasystoler, og variasjon i P-P intervaller i form av kort og langt P-P-intervall. Dersom pacemakeren detekterer utløserarytmiene, vil den overpace forkammeret for derved å forsøke å forhindre at pasienten får paroksysmal takykardi. Dersom pasienten får atrieflutter eller arietakykardi, vil pacemakeren kunne behandle denne med ulike stimuleringsstyper i forkammeret. Ikke sjelden konverteres da takykardien til sinusrytme igjen ved denne elektriske behandlingen. Pacemakeren kan sette i gang denne behandlingen automatisk straks takykardien starter, og det har vist seg at suksessraten for å bryte takykardien da øker betydelig i forhold til om behandlingen ble innsatt på et senere tidspunkt. Dette er et fascinerende prinsipp som kanskje kan redusere antallet anfall med forkammer takykardi hos den enkelte pasient noe som også vil være en stor økonomisk gevinst for helsevesenet.

Dersom pasientene får vedvarende forkammer takykardi, endres pacing modus automatisk fra AV-synkron pacing

til VDIR ved såkalt "mode switch" og derved unngår en at pacemaken senser den raske rytmen i forkammeret og stimulerer også ventriklene med rask rytme. Denne "mode switch" funksjonen er nå inkorporert i de fleste to-kammer pacemakere, slik at også pasienter med paroksysmal forkammer takykardi i dag trygt kan få AV-synkron pacemaker.

Pacemakere til spedbarn og barn

De moderne pacemaker systemene er så små at vi har kunnet implantere pacemakere på pasienter i nyfødtp perioden, ja sågar hos prematurpasienter med tredje grads AV-blokk og hjertesvikt. I disse tilfellene implanteres en "fiskekrok" pacemaker ledning epikardialt på ventrikkelen ved en mini "thorakotomi" fra epigastriet, og VVIR puls generatoren plasseres i abdomen. Når barnet er rundt 10 års alderen, kan en oftest oppgradere systemet med endokardiale ledninger og AV-synkron pacemaker.

Vi har også implantert pacemaker hos ungdommer med kongenitte hjertefeil som er operativt korrigert i barnealderen. Med moderne pacemaker ledninger er det for en kardiolog med erfaring i dette arbeidet, ikke så vanskelig å plassere ledningene endokardialt i atriet og ventrikkel for eksempel hos pasienter som er operert for transposisjon med Mustard operasjon. Disse pasientene kan få betydelig bedret arbeidskapasitet ved DDDR pacing ved sinus knute dysfunksjon, og kanskje kan pacemaker behandlingen også forebygge opptreden av supraventrikulære takyarytmier som disse pasientene ofte har.

Pacemaker hos pasienter med trikuspidal ventil

Pasienter med trikuspidalventil har enten fått pacemaker ledningen plassert epikardialt ved en ny thorakotomi, eller i noen tilfeller er ledningen plassert gjennom ventilen. Den sistemetoden kan føre til dysfunksjon av mekaniske ventiler, eller skade på biologiske ventiler. Med moderne pacemaker ledninger har vi plassert en endokardial ledning via sinus koronarius til en koronar vene for å stimulere venstre ventrikkel epikardialt for å unngå å gå gjennom trikuspidalventilen med ledningen. En av pasientene våre var en 32 år gammel kvinne som hadde medfødt Ebstein anomali og secundum type atrieseptum defekt. Hun utviklet hjertesvikt i funksjonsklasse IV og med uttalt cyanose. Etter flere synkoper ble hun 13 år gammel i 1980 operert med lukning av atrieseptum defekten, innsetting av Hancock biologisk trikuspidal ventil, og det ble også implantert epikardial pacemaker ledning på venstre ventrikkels overflate. På grunn av persisterende totalt AV-blokk måtte hun fjorten dager etter primær operasjonen få implantert permanent VVI pacemaker lokalisert i abdomen og påkoblet den epikardiale ledningen. Puls generatoren ble skiftet i 1988 og 1995 pga batteriutladning, og begge gangene fikk hun aktivitetens reagerende VVIR pacemaker. De siste årene kom det økning av impedansen i pacemaker systemet og terskelen for stimulering var relativt høy. Pasienten var i funksjonsklasse II, og hadde også følelse av "kanon" bølger på halsen når atriene kontraherte seg ved lukkede AV-klaffer. Ekko-Doppler viste normal funksjon av trikuspidalventilen, dilatert høyre atrium som bedømt ekkokardiografisk var mekanisk aktivt. Høyre ventrikkels ejsjonsfraksjon var 30% og venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon

87%. Transøsofageal ekkokardiografi viste normalt beliggende sinus koronarius med normal blodstrøm. Nitten år etter primær operasjonen ble pasientens pacemaker system oppgradert til AV-synkron pacemaker med ledninger via venstre vena cefalica og vena subclavia til høyre aurikkel, og via sinus koronarius til en lateral koronar vene. Ved implantasjonen var terskelen for stimulering av venstre ventrikel 1.25 V, og etter hittil 8 måneders oppfølging er terskelen 0.7 V. Terskelen for stimulering av høyre atrium var ved implantasjonen 0.8 V og har i oppfølgingen stabilisert seg på 0.2 V. R-bølgen og P-bølgen har vært høye både ved implantasjonen og under oppfølgingen. Pasienten merket allerede et par timer etter operasjonen mens hun gikk på korridoren at hun var lettere i pusten og sa spontant at nå var hun kvitt de ubehagelige kraftige pulsasjonene i halsen som skyldtes "kanon" bølge hun hadde under VVIR pacing. I hvile økte hjerte minuttvolumet med 1.4 L/min fra 3.2 L/min. til 4.6 L/min når en omprogrammerte pacemakere fra VVI til DDD. Under arbeidsbelastning på tredemølle økte hjertefrekvensen under DDD pacing opp til maksimum 176 slag/min. Pasienten har nå ingen kardiopulmonale symptomer etter at hun fikk den nye AV-synkron pacemakere. Vi har anbefalt i internasjonale fora at pasienter som har trikuspidalventil og som trenger pacemaker, bør få ledningen implantert epikardialt på venstre ventrikel via sinus koronarius. Med moderne pacemakerteknologi inkludert nyutviklede ledninger, vil varigheten av pacemakere sannsynligvis bli like lang som ved endokardial plassering i apex av høyre ventrikel. Disse pasientene bør få nytte godt av den hemodynamiske forbedringen en moderne DDD pacemaker gir, noe som er særlig viktig for yngre fysisk aktive pasienter.

Pacemaker behandling av hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM)

På vintermøtet i 1997 snakket jeg om pacemaker behandling av pasienter med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati, og dette ble også publisert i Hjerteforum nr. 2, 11. årgang. Dette er en behandling som har vært prøvd på pasienter med høy subvalvulær systolisk trykkgradient i venstre ventrikel tross maksimal medikamentell behandling, og som har hatt alvorlige kardiale symptomer med anstrengelses dyspne, angina pectoris og synkoper. Pasientseleksjonen er viktig, og pasienter som også har hypertrofi lenger distalt i ventrikkelen, eller i den frie vegg, vil vanligvis ikke ha nytte av pacemaker behandling. Det er også viktig å oppnå kontinuerlig pacing av høyre ventrikel, og dette oppnåes ved å programmere et kort AV-intervall slik at pasientens spontane AV-overledning ikke depolariserer ventriklene før pacemaker stimulus gjør dette. Et kort AV-intervall vil også forlenge den diastoliske fyllingstid, og denne forlengelsen er hemodynamisk gunstig siden den hypertrofiske ventrikkels relaksasjon er forsinket.

En 32 år gammel mann med hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati med normale koronarkar og ustabil angina tross betablokker behandling fikk implantert AV-synkron pacemaker. Ekkokardiografi viste septumtykkelse 3.6cm, systolisk fremover bevegelse av mitralklaffene (SAM), midt-systolisk partiell lukning av aortaklaffene, subvalvulær maksimum gradient 67 mm Hg og mitralinsuffisiens grad II. Etter implantasjon av permanent pacemaker med programmert AV-intervall 40 ms, falt den subvalvulære maksimum gradienten til 25 mmHg. Det var nå mindre grad av SAM med kortere varighet av kontakten mellom fremre mitralklaff og interventri-

kulær septum, og ingen partiell midt-systolisk lukning av aortaklaffen. Pasienten er subjektivt mye bedre og har nesten ikke hatt brystmerter. Langtidsstudier har vist at det skjer en progressiv reduksjon av den subvalvulære gradient i løpet av mange måneder etterat pacemakere er implantert.

To-kammer implanterbar pacer-cardioverter-defibrillator(ICD)

Hos pasienter som har indikasjon for permanent AV-synkron pacemaker og indikasjon for ICD, er nå disse funksjonene inkorporert i samme enhet. Dette systemet kan være aktuelt å implantere på pasienter med HOCM med høy subvalvulær gradient, og som har ventrikulær takyarytmi. Mange av disse pasientene dør mors subita av ventrikulær takyarytmi, og dette kan defibrillatoren forhindre.

Hos en del pasienter med paroksysmal atrieflimmer eller atrieflutter med rask ventrikkelaksjon som har ICD, har det hendt at cardioversjon trigges av den raske ventrikkelaksjonen under forkammer takykardi, det inntreer såkalt "inappropriate" sjokk i våken tilstand. Dette er meget ubehagelig for pasienten, og er heller ikke ufarlig. Ved at to-kammer ICD som også senser i atriet implanteres i slike tilfeller, kan den forhindre at atrieflimmer med rask ventrikkelaksjon detekteres som ventrikkeltakykardi, og dermed unngår pasienten å få cardioversjon under atrieflimmer.

Pacemaker behandling av hjertesvikt

I de siste årene er det gjort flere undersøkelser med pacemaker behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt i funksjonsklasse III-IV tross maksimal medi-

kamentell behandling. Hos hjertesvikt pasienter med venstre grenblokk vil den forsinkede kontraksjon av venstre ventrikkel føre til reduksjon av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon blant annet på grunn av asynkron kontraksjon av inter-ventrikulær septum og av venstre ventrikkels frie vegg. Kontraksjon av papillemuskulaturen som er nødvendig for å unngå mitralinsuffisiens, forsinkes ved venstre grenblokk, og dette kan bidra til å forverre mitralinsuffisiensen og hjertesvikten hos disse pasientene. Ved å stimulere venstre ventrikkel og høyre ventrikkel synkront via en pacemaker ledning i en lateral koronar vene over venstre ventrikkel og via en endokardial ledning i apex av høyre ventrikkel, kan en oppnå betydelig bedring av ejeksjonsfraksjonen, og en bedring på gjennomsnittlig bortimot to funksjonsklasser. Denne pacing metoden har fått betegnelsen "multisite pacing" og hos pasienter med sinusrytme implanteres det foruten de to nevnte ledningene også en ledning i høyre atrium. Dette er en meget lovende behandling til en pasientgruppe som oftest ikke får tilbud om hjertetransplantasjon pga alder. Denne pasientgruppen legger beslag på hyppige og lange sykehusopphold.

En pasient hos oss med idiopatisk dilatert kardiomyopati de siste 4 årene og med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon 15%, var i funksjonsklasse IV, måtte pleuratappes flere ganger for 1300-2000 ml pleuravæske og hadde residiverende pneumonier. Pasienten fikk implantert "multisite" pacemaker med ledning i en lateral koronar vene over venstre ventrikkel og i apex av høyre ventrikkel. Deretter ble det gjort radiofrekvens ablasjon av AV-knuten fordi pasienten hadde atrieflimmer med ukontrollerbar rask ventrikkelaksjon tross amiodaron behandling. Terskelen for stimulering av venstre ventrikkel var 1.3 V ved implantasjonen, og terskelen har stabilisert seg

på 1.5 V. Terskelen for stimulering av høyre ventrikkel var 0.5 V ved implan-
 tasjonen og den har stabilisert seg på 1.0
 V. Under spontanrytme var QRS varig-
 heten 180 ms, under høyre ventrikkel
 pacing 220 ms, og under biventrikulær
 pacing 150 ms. Ekkokardiografi viser
 under biventrikulær pacing synkroniser-
 ing av kontraksjonen av interventrikulær
 septum og den frie vegg av venstre ven-
 trikkel, og moderat reduksjon av graden
 av mitralinsuffisiens. Pasientens hjerte-
 svikt har bedret seg, og han er nå i funk-
 sjonsklasse II med venstre ventrikkel
 ejeksjonsfraksjon 37%, uten lungestuv-
 ning og med tilbakegang av pleuravæs-
 ken. Han var innlagt de siste to måneder
 før pacemaker implantasjonen, og det
 var ikke mulig å skrive ham ut fordi han
 var så dårlig på grunn av stadig alvorlig
 pneumoni. Han har nå vært ute av syke-
 huset over to måneder, bor alene, hand-
 ler det han trenger, og stiller seg helt selv
 og uttrykker at han føler seg helt bra.

Konklusjon

Pacemaker behandling ved tusenårsskif-
 tet er en meget trygg behandlingsform
 takket være den teknologiske utvikling av
 pulsgeneratorenes elektronikk, utvikling
 av automatiske kontrollfunksjoner inkor-
 porert i pacemakere, automatisk adap-
 tering av utgangsspenningen basert på

automatisk daglig måling av stimule-
 ringsterskelen, forbedret sensefunksjon
 ved automatisk måling av de spontane
 hjertesignalene, og mikroprosessor ba-
 sert lagring av pacemakere sine funk-
 sjoner for senere avlesning ved kontrol-
 ler.

Øket andel av implanterte AV-synkro-
 ne pacemakere og inkorporering av bi-
 osensorer for å optimalisere hjertets kro-
 notrope respons, har utvilsomt bedret
 pasientenes sentrale hemodynamikk og
 deres livskvalitet.

Like viktig som puls generatorens
 kvalitet er selvsagt også pacemaker led-
 ningene, og disse har gjennomgått en be-
 tydlig utvikling som har ført til vesent-
 lig bedre fysisk holdbarhet, bedret sens-
 ing og til reduksjon av terskelen for sti-
 mulering av hjertet. Vi har også fått til
 rådighet spesial pacemaker ledninger for
 stimulering via sinus coronarius.

Ved begynnelsen av dette årtusen ser
 det også ut til å etableres nye indikasje-
 ner for pacemaker behandling. I denne
 sammenheng vil jeg spesielt nevne "mul-
 tistite" pacing av pasienter med venstre
 grenblokk og intraktabel hjertesvikt tross
 optimal medikamentell behandling, og
 pacemaker behandling av alvorlig symp-
 tomatiske pasienter med hypertrofisk
 obstruktiv kardiomyopati med høy sub-
 valvulær systolisk trykkgradient.



***Mannfolk er vesener som blir svake, når kvinner forteller
 dem hvor sterke de er.***

Anita Lindblom



***Folk bruker penger som de ikke har, til å kjøpe ting,
 som de ikke har bruk for, så de kan imponere mennesker
 som de ikke liker.***

Steen Madsen

Eksplantasjon av pacemaker og ICD systemer

Eivind S. Platou og Magnus Heldal, Ullevål sykehus.

Pacemaker og ICD implantasjoner har blitt et svært godt tilbud for mange pasienter, og mange pasienter har allerede hatt pacemaker i flere tiår. Problemer oppstår imidlertid når det blir infeksjon i systemene, og de må eksplanteres. Med tiden vil elektrodene feste seg med adhesjonen hele veien fra v. subclavia til festet i høyre ventrikkel eller til høyre forkammer. I de fleste tilfeller må man benytte seg av spesialutstyr og teknikker for å få elektrodene ut i sin helhet uten å skade pasienten.

På Arytmisenteret har vi de siste 3 årene benyttet forskjellige spesialteknikker for fjerning av elektroder og har fjernet 45 elektroder hos 28 pasienter, med 90% suksess, siste 12 mnd (23 elektroder) med 100% suksess. Pasientene har vært henvist fra hele landet.

Anbefalinger for håndtering på lokalt sykehus:

Ved erosjon av pacemaker og/eller elektroder må systemet regnes som tapt og fjernes i helhet. Start med antibiotika (Ekvacillin eller tilsvarende).

Hvis elektrodene har ligget mer enn 1 år er sjansen for vellykket fjerning uten spesialutstyr liten. Ved ekstraksjonsforsøk må elektroden ikke kappes!

Trekk jevn og forsiktig, og hold et jevnt drag over lengre tid. Ikke bøy eller bend elektroden.

Hvis elektroden ikke lett lar seg fjerne, så koble den til pacemaker igjen

dersom pas. er pacemakeravhengig og henvis pasienten for ekstraksjon til Ullevål eller Trondheim, hvor man har erfaring.

Kapping og forsenking av elektrodene løser ingen problemer, man får i høyden en utsettelse, hvorefter endelig fjerning blir betydelig mer komplisert og risikabel.

Ved infeksjon etter pacemakerbytte bør pasienten henvises uten forsøk på revisjon.

Indikasjoner for elektrodeekstraksjon:

1) Klare indikasjoner:

Infiserte elektroder

ICD elektroder med brudd

2) Relative (gode) indikasjoner:

"Døde" elektroder som skal ligge lenge bør fjernes. Faren for tromboser øker med antall elektroder. Ekstraksjonen blir vanskeligere med tiden. Dette gjelder særlig "yngre" mennesker hvor man kan forvente flere tiår fortsatt levetid.

Bytte av elektrode i tromboserte årer. Man benytter kanalen man lager ved ekstraksjon til å legge ny elektrode. I endel tilfeller kan man ved tokammer systemer redde en elektrode som ellers måtte legges død ved skifte av side. Man sparer da også motsatt side for trombose.

Alle ubrukte elektroder? Indikasjonene tenderer til å utvides internasjonalt etter økende erfaring og kompetanse.

Multisite pacing for congestive heart failure. Mechanisms, indications and results.

Chetan Varma, St. George's Hospital, London.

Referert av Hans-Petter Dørum

0,2 % av populasjonen i UK ble hospitalisert årlig og av disse var 5% innleggelser i medisinske avdelinger for hjertesvikt. Behandlingskostnadene for hjertesvikt oversteg kostnadene for behandling av hjerteinfarkt og cancer til sammen. Selv om det var gjort fremskritt i medisinsk behandling var det fortsatt en dødelighet på 34% over to år i NYHA klasse III - IV.

Pacing kunne være en aktuell behandlingsmodalitet ved hjertesvikt utfra følgende observasjoner:

Det var redusert kontraktilitet ved pacing i høyre ventrikel i forhold til venstre. DDD pacing ga bedre prognose enn VVI pacing. Hochleitner hadde funnet bedre EF, mindre transplantasjonsbehov og økt overlevelse ved DDD pacing. Brechner (Lancet 1991) hadde funnet økt fylningstid, redusert systolisk mitralinsuffisiens og økt minuttvolum. Nishimura, JACC 1995, hadde funnet at redusert PR tid ga bedre fylning. Gold og Linde derimot, hadde ikke funnet noen bedring ved DDD pacing. Ved hjertesvikt var det ofte inter- og intraventrikulær ledningssvikt, slik at begge ventrikler må

paces. Man oppnådde en resynkronisering av ventriklene med redusert QRS varighet, reduksjon av MI, bedret venstre ventrikel kontraktilitet, bedret dp/dt.

For å pace i venstre ventrikel ble en elektrode lagt via sinus coronarius til vena cordis posterolateralis. Det er utviklet spesialelektroder for å bedre plasseringen som ellers kunne være vanskelig og elektrodeposisjonen hadde liten stabilitet. I tillegg til denne ledningen ble det lagt en til aurikkelen i høyre atrium og en til spissen av høyre ventrikel. Flere studier hadde kunnet demonstrere fall i kiletrykk, økning i minuttvolum, bedret kontraktilitet av venstre ventrikel og økt EF. Men en studie fra 1999, (Buchmann, PACE) viste ingen forskjell. Flere studier var underveis for å se på funksjonsbedring, sammenligning av pacemodaliteter og hva tillegg av ICD kunne bety for prognosen. (InSynch, MUSTIC, VigorCHF, CareHeft, MIRACLE, PACMAN). Aktuelle pasienter for pacing er i NYHA klasse III - IV, er maksimalt medikamentelt behandlet, har PR tid på over 200 ms og kort fylningstid bedømt ekkokardiografisk.

This book is dedicated to my brilliant and beautiful wife without whom I would be nothing. She always comforts me and consoles, never complains or interferes, ask nothing and endures all. She also writes my dedications.

Albert Malvino

Trening ved hjertesvikt, treningseffekter

Alf Inge Larsen, kardiologisk seksjon, Med. avd.,
Sentralsjukehuset i Rogaland

Trening ved hjertesvikt har de siste 10 årene endret status fra å være kontraindisert til å bli en viktig del av moderne behandling. Hva påvirkes ved trening, og hvordan skjer dette?

Økt arbeidskapasitet

Øket arbeidskapasitet etter trening hos hjertesviktpasienter målt i minutter, ble for første gang påvist i 1979. Selv om det kun dreide seg om en beskjeden økning på 1.1 minutt etter 12-42 ukers trening, var dette en milepæl. I 1988 ble det vist at man kunne øke maksimalt oksygenopptak også hos hjertesviktpasienter ved trening (1). De første studiene var ikke kontrollerte, men senere ble effekten av trening også bekreftet av små kontrollerte studier. I en metaanalyse på 134 hjertesviktpasienter fant man at utholdenhet økte med 17 %, og at maksimalt oksygenopptak økte med 13% etter trening (2).

Venstre ventrikkelfunksjon

Gjeldende oppfatning tidligere var at trening ville virke ugunstig på venstre ventrikkelfunksjon. Dette ble ikke bekreftet i en studie på pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon 10 uker etter fremreveggsinfarkt der de systoliske volum var mindre i treningsgruppen enn i kontrollgruppen (3). Imidlertid kunne man ikke påvise øket ejsjonsfraksjon i noen av de kontrollerte studiene, og man måtte derfor lete andre steder for å forklare effekten av trening i denne pasientpopulasjonen.

Periferi

Sullivan hadde allerede vist at arteriovenøs oksygen differanse var øket etter trening. I en studie på blodgjennomstrømming i arteria radialis ble det vist at trening førte til øket kardiameter, og at dette skyldtes bedret endotelfunksjon med øket produksjon av EDRF (4). Hos sviktpasienter har man påvist endring av perifer skjelettmuskulatur. Etter trening har man ved hjelp av MRI, elektronmikroskopi og enzymmålinger vist at denne de-kondisjoneringen reverseres, og at arbeidskapasiteten derfor økes (5).

Nevrohumoral aktivering

Kompenseringsmekanismer som «skyter over mål» er et velkjent fenomen ved hjertesvikt. Øket nivå av katekolaminer og vasoaktive peptider har vært relatert til øket mortalitet (6). Serum nivået av både vasoaktive peptider som ANP, og katekolaminer, som noradrenalin, reduseres ved trening (7). Dette kan være forbundet med en bedre prognose.

Inflammasjon

Nyere forskning har nå vist at pasienter med hjertesvikt har forhøyede serumnivåer av cytokiner⁸. Et eksempel på disse er tumornekrosefaktor- alfa (TNF- α) som både er en markør for avansert sykdom og en uavhengig prediktor for død i denne pasientgruppen (9). Trening synes å redusere den inflammatoriske respons (10), og det kan være forbundet med bedre prognose.

Livskvalitet

Trening har vist god effekt også på pasientens opplevelse av velvære gjennom redusert dyspnø og mindre utmattelse ved aktivitet. Det er rapportert om øket velbefinnende, bedre mestring av dagligets oppgaver samt redusert angst og depresjon. Imidlertid har en fersk studie nylig vist lav korrelasjon mellom økning i livskvalitet og maksimal arbeidskapasitet etter trening (11).

Kontraindikasjoner

Der er få absolutte kontraindikasjoner til trening ved hjertesvikt, bortsett fra obstruktiv valvulær sykdom (f.eks. aortastenose), arbeidsindusert ventrikulær dysrytmi, ustabil angina og aktiv myokarditt. En grundig kardiologisk vurdering er derfor nødvendig før oppstart av trening.

Videre forskning

For å evaluere treningseffekten med hensyn på mortalitet og morbiditet trenges større studier. I Europa planlegges nå en multisenter studie; EXIST (Exercise Intervention in Stable Heart Failure Trial). Sentre som er interessert i dette feltet besta kontakt med forfatteren.

Referanser

1. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78: 506-15.
2. Piepoli MF, Flather M, Coats AJ. Controlled trials of physical training in heart failure. Protocol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. *Eur Heart J* 1998 Jun; 19(6):830-41
3. Gianuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1997;96:1790-1797.

4. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93:210-214.
5. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, Adams V, Riede U, Schuler G. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(5):1067-73.
6. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group.
7. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol* 1999 Oct;34(4):1170-5
8. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:336-41.
9. Torre-Amiona G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL: Preinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction : a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 1201-6.
10. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on cytokine levels in patients with congestive heart failure. Submitted ESC Amsterdam 2000.
11. Gottlieb SS, Fisher ML, Freudenberger R, Robinson S, Zietowski G, Alves L; Krichten C, Vaitkevics, McCarter. Effects of exercise training on peak performance and quality of life in congestive heart failure patients. *Journal of Cardiac failure* 1999;5:188-194.

Trombendarterektomi ved pulmonal hypertensjon.

Stein Iversen, Herz Zentrum, Siegburg.
Referert av Hans-P. Dørum

Stein Iversen, Herz Zentrum, Siegburg, holdt innlegg om trombedarterektomi ved pulmonal hypertensjon. Ved større lungeembolier skjer det organisering og endotelialisering av embolien med kronisk obstruksjon av lungearteriene som igjen fører til pulmonal hypertensjon med økt pulmonal vaskulær resistens (PVR) og kronisk intima aterosklerose. Utvalgte pasienter kan forsøkes behandlet med endarterektomi av pulmonalarteriene. Indikasjon for kirurgisk behandling er NYHA klasse II - IV, økt PVR i hvile og/eller ved belastning, samt påvisning av obstruksjoner det er teknisk mulig å fjerne. Tilstanden må ikke forveksles med primær pulmonal hyperten-

sjon, perifere tromboembolier, pulmonal vaskulitt og pulmonalt angiosarcom.

Kontraindikasjoner for inngrepet er høyre ventrikkel svikt, pulmonal hypertensjon som har stått i over 7 år, annen lungesykdom, alder over 75 år og nyresvikt. Pasienter må enten opereres akutt eller i et kronisk stadium. I tiden mellom en uke og tre måneder etter emboliseringen er det inflammatoriske og organiserende prosesser i gang som gjør embolektomi/endarterektomi lite vellykket. I eget materiale på 222 pasienter var mortaliteten etter to år på 15,8%, størst hos pasienter i NYHA IV på 32%. Pasienter som ble vellykket operert fikk økt CI, fall i lungearterietrykket og PVR.

Nye medikamentelle behandlingsmuligheter ved pulmonal hypertensjon.

Stein Samstad, Regionsykehuset i Trondheim

Tradisjonelt er pulmonal hypertensjon klassifisert som primær eller sekundær til erkjent sykdom i kartreet, lungene eller hjertet. Basert på årsakssammenheng er en diagnostisk klassifikasjon å foretrekke:

1. Pulmonal arteriell hypertensjon; sporadisk og familiær primær pulmonal hypertensjon og (sekundær) pulmonal hypertensjon relatert til kollagenoser, portal hypertensjon, HIV-infeksjon, medikamenter og toksiner mv.

2. Pulmonal venøs hypertensjon; venestresidig myokardsvikt/dysfunksjon og klaffefeil, ekstern venøs avklemming og okklusiv sykdom i lungeveener.
3. Pulmonal hypertensjon assosiert med sykdom i respirasjonsorganene og/eller hypoksemi.
4. Pulmonal hypertensjon på grunn av kronisk trombotiske eller emboliske tilstander.
5. Pulmonal hypertensjon på grunn av tilstander som direkte involverer den pulmonale karseng; inflammasjonstilstander (sarkoidose) og kapillær hemangiomatose.

Patofysiologi

Årsaken(e) til at enkelte utvikler og andre ikke utvikler pulmonal hypertensjon er ikke kjent. Sentralt i patogenesen figurerer utvikling av dysfunksjon i lungekartreets endotel. En klassisk forklaringsmodell bygger på endrede forhold i fysisk påvirkning av blodstrømmen, mens andre modeller hypotetiserer over effekt av lokal eller generell hypoksi i lungevevet. Patologisk anatomisk finnes remodeleringsforandringer i lungekarenes endotel, glatt muskel og cellematriks, trombotiske avleiringer og proliferative forandringer. Ubalanse mellom vasokonstriktor- (f.eks. endotelin) og vasodilator-aktivitet (f.eks. prostacyclin og NO) er påvist ved flere tilstander med pulmonal hypertensjon.

Behandling

Behandling av pulmonal hypertensjon må først og fremst rettes mot antatt utløsende faktorer og følgetilstander. Foruten tiltak rettet mot pulmonal hypertensjon med eller uten høyresidig hjertesvikt, må assosierte sykdommer i hjerte, kar, lunger og bindevev utredes og behandles optimalt. Ved primær pulmonal hypertensjon vil behandlingsstrategien

være rettet mot to forhold: Antikoagulasjon og vasodilatasjon.

Antikoagulasjon med warfarin bedrer overlevelsen for disse pasientene, sannsynligvis ved å dempe den trombogene aktivitet utløst av endotel dysfunksjon.

Evaluerer av effekt av vasodilaterende behandling (invasive tester med inhalert NO, prostacyclin iv. og adenosin iv.) er veiledende i forhold til behandling med nifedipin. Ca 20 % av pasientene responderer med vasodilatasjon ved slik evaluering. Disse pasientene kan forventes effekt av peroral nifedipin over tid (bedret funksjonsnivå og livslengde). Non-respondere ved vasodilatasjonstest bør helst ikke settes på langtidsbehandling med nifedipin. Disse pasientene vil være kandidater for langtidsbehandling med prostacyclin-analog. Mest erfaring er hentet med bruk av flolan som kontinuerlig i.v. behandling. Iloprost brukt som forstøverbehandling har økende dokumentasjon på behandlingseffekt. Beraprost er rapportert effektivt som peroral behandling, men preparatet er ikke fritt tilgjengelig i behandlingssøyemed. For alle behandlingsregimer basert på prostacyclin-analoger er behandlingsskostnadene meget høye. Behandlingen har først og fremst vært gitt til pasienter med uttalte symptomer (svarende til NYHA III-IV) og da som «bro til transplantasjon». Imidlertid er behandlingseffekten i enkelte tilfeller rapportert som meget god over tid, og det er nå gitt medhold i søknad til dekning av utgifter til medisinsk behandling etter § 2 i forskrifter til Loven om folketrygd § 5-14.

***Mennesket er det eneste pattedyr,
som er nådd så langt i sin utvikling
at det må ha undervisning***

i å parre seg.

Ebbe Mørk

Intravaskulær ultralyd

Tor Ole Kjellevand, Radiologisk avdeling, Rikshospitalet.

Intravaskulær ultralyd (IVUS) er etter hvert blitt en integrert del av den moderne intervensjonskardiologien. IVUS har gitt oss nyttig informasjon om blant annet restenoseprosessen, og har revolusjonert moderne stentbehandling.

Typer IVUS katetere på markedet

1. Et elektronisk multi-element system som har 64 piezo-elektriske "phase-array" elementer. Disse elementene er plassert i en sirkel på katetertippen og gir et bilde av karveggen vinkelrett på kateteret.
2. Et mekanisk singleelement system som har kun ett ultralydelement som roterer eller som har et roterende speil, som reflekterer utsendte og mottatte ultralydbølger.

Begge systemene har sine fordeler og ulemper. Det elektroniske system er enklere å bruke og har flere muligheter, bl. annet med fargekodning av blodstrøms-hastigheter, mens det mekaniske system fremdeles har best billedkvalitet. Da dette systemet er avhengig av et drivelement som roterer ultralydelementet eller speilet, er det vanskeligere å gjøre dette systemet så fleksibelt som det elektroniske.

Fordeler ved IVUS

Sensitiviteten for koronar hjertesykdom er meget høy ved bruk av IVUS. Dette på grunn av den høye oppløseligheten som er ca. 2 x bølgelengden.

Bølgelengden er som kjent lik lydshastighet/frekvens og med en lydshastighet på 1500 m/s i vev og en frekvens på 30 MHz gir dette en bølgelengde på 0,05 mm og en oppløselighet på 0,1 mm.

Ulemper ved IVUS

En del problemer gjør at IVUS har sine begrensninger. Vi må bl.a. kjenne til en del artefakter. Disse kan deles inn i :

1. Guidewire artefakter: Dette er fordi man på noen mekaniske katetere er avhengig av å ha guidewire liggende ved siden av ultralydhodet.
2. Posisjonsrelaterte artefakter: Dette er et artefakt som kommer av at IVUS kateteret ikke alltid ligger parallelt med karet. Man vil da måle en kartdiameter som er noe større enn den virkelige.
3. Rotasjons artefakter: Kan oppstå ved et mekanisk system hvis drivelementet beveger seg med ujevn hastighet på grunn av slyngede kar; eller annen påvirkning på kateteret.
4. Bevegelses artefakter: Kan oppstå fordi hjertet beveger seg mellom det øyeblikk man sender ut lydsignalet og det da man mottar signalet. Dette kan overkommes ved hjelp av EKG-triggering.
5. Akustisk skygge: Den får man når det er en struktur som er så tett at den ikke slipper igjennom ultralydbølgene, for eksempel kalk
6. Lydhastighets artefakter: Oppstår fordi lyden beveger seg opptil tre ganger hurtigere i kalk enn i annet vev.

Et annet IVUS problem er det ekkotomme området. Her kan det være umulig å skille mellom flytende blod, trombe eller lipidansamlinger.

Ved okklusjoner/uttalte stenoser kan det være umulig å få IVUS kateteret gjennom stenosen og da ultralydkateteret ikke kan se fremover vil det ikke være mulig å visualisere

re stenosen. Distale lesjoner er også et problem hvis det er mye slyngete kar proksimalt for lesjonen.

Teknikk

Teknikken ved IVUS er enkel. Man fører en guidewire gjennom det aktuelle området. Deretter føres IVUS kateteret gjennom stenosen og man bruker en såkalt "automatic pull-back" hvor kateteret trekkes tilbake automatisk med en hastighet på 0,5 - 1,0 mm/sek. Sekvensen lagres på harddisk eller video og granskes. I et senter som daglig bruker IVUS tar prosedyren ca. 5 min.

Indikasjoner

De viktigste indikasjonene er å bestemme stenosegrad. Er lesjonen signifikant eller ikke? Dernest å bestemme lesjonens morfologi. Inneholder den mye kalk? Er det mest fibrøst vev, eller er det en ustabil lesjon? En annen indikasjon er å påvise ikke-signifikant koronarsykdom, som kan være viktig bl.a. hos hjertetransplanterte. En av de beste indikasjonene er å kontrollere PTCA/stent resultat

IVUS har gitt oss verdifull informasjon om restenoseprosessen etter PTCA, som man nå vet i første grad skyldes negativ remodelering og ikke intimahyperplasi. IVUS har også gitt oss kunnskaper om optimal stentbehandling ved å vise at stentene ofte er utilfredsstillende ekspandert til tross for godt angiografisk resultat. Dette har ført til den moderne stentbehandling, hvor man deponerer stentene med høyt trykk, og deretter kun bruker ASA og tiklopidin postoperativt.

Komplikasjoner

Komplikasjonene ved bruk av IVUS er få. Koronar trombose er rapportert, men alle pasientene får 5000 IE heparin før prosedyren så dette er meget sjeldent. Spasme er mer vanlig med lar seg lett behandle med spasmolytika. Man vil ofte se litt ischemi under prosedyren, men

denne er selvfølgelig lett reversibel når man fjerner IVUS-kateteret.

Drew og medarbeidere viste at det var EKG forandringer i 67 % av pasientene under IVUS. Man vil få en intimaskade når man fører selv bare en guidewire inn i en koronararterie, og dette gjør at man må vurdere indikasjonen nøye før man bruker IVUS som diagnostisk metode. Det er rapportert noen tilfeller av stent dislokasjon etter bruk av IVUS.

Hva sier litteraturen?

Når det gjelder kar-diameteren så har Mintz og medarbeidere vist at kun 60 av 884 angiografisk normale kar var normale ved IVUS. Det er viktig å vite karstørrelsen for å behandle optimalt. Hodgson og medarbeidere viste at det er trygt å øke ballongdiameter i henhold til IVUS funnet. Dette gir større postintervensjon lumendiameter. Og dermed mindre restenose.

Når det gjelder venstre hovedstamme viste Erbel og medarbeidere at hele 36 av 97 pas. med angiografisk normal hovedstamme hadde aterosklerose. Hovedstamme sykdom er ofte en faktor som avgjør om pasienten skal behandles perkutant eller med kirurgi. Goodhart og medarbeidere viste når det gjaldt hovedstammen at 73% av pasientene fikk annen behandling enn planlagt før IVUS. Bl.a. så unngikk 5 pasienter bypass kirurgi, mens 4 pasienter ble operert i stedet for medisinsk behandling.

Når det gjelder kalk så viste Mintz og medarbeidere at kalk var synlig på angiografi i 440/1155 lesjoner (38%). På IVUS i 841/1155 (73%). Dette gir en sensitivitet for kalk på angiografi på ca 40 %. Fitzgerald og medarbeidere viste at det er essensielt å vite grad og lokalisasjon av kalsium før man velger behandlingsmetode. Mintz og medarbeidere viste også at planlagt behandling ble forandret i 124/313 lesjoner (40%) etter bruk av IVUS.

Komplikasjonsfrekvensen kan også reduseres ved hjelp av IVUS. IVUS kan definere høyrisiko lesjoner som derfor kan behandles på sikreste og beste måte. Popma og medarbeidere viste at største årsak til økte sykehuskostnader blant 3058 pas. (hvorav 91,6% ble behandlet med nye perkutane teknikker/metoder) var prosedyre relaterte komplikasjoner og ikke hva slags utstyr man brukte.

Når det gjelder restenose frekvensen så kan den muligens senkes ved regelmessig bruk av IVUS. Goldberg viste i en undersøkelse med 423 pasienter at stenting med IVUS veiledning har signifikant lavere frekvens av subakutt trombose og restenose.

Uten IVUS fant han en subakutt trombose frekvens på 4,2 % og en restenose frekvens på 24,1 %. Med IVUS fant han en subakutt trombose frekvens på 0 % og en restenosefrekvens på 7,9 %. Dette var vel å merke ingen randomisert studie.

Ved stenting så har Rosenfield vist at IVUS er nyttig for å optimalisere stenting ved

å diagnostisere underekspanderte stenter. Navarro fant at 25 % av stenter som så normale ut på angiografi var for små eller underekspanderte ved IVUS.

Blengino fant betydelig reduksjon i sykehuskostnader ved IVUS og stenting sammenlignet med stenting og gammelt antikoagulasjonsregime.

Konklusjon

Som konklusjon kan man si at IVUS er nyttig for å vurdere riktig kar-diameter og dermed optimalisere behandlingen. For å vurdere stenosesignifikans og for å kontrollere stentimplantasjoner.

Mange kliniske forsøk har vist klinisk nytte av IVUS. Det er imidlertid en kostbar prosedyre og selv om det er indisier på at det er kostnadseffektivt er det ingen randomiserte studier som har vist dette.

(Litteraturlisten fåes ved henvendelse til forfatteren)

Venegraftsykdom: Kan den forhindres og hvordan skal den behandles.

Jan Eritsland, HLS, Ullevål sykehus

Koronar bypass-kirurgi har en god symptomatisk effekt ved angina pectoris og inngrepet er i visse tilfeller også livsforlengende. Store kohortestudier viser imidlertid at behandlingseffekten avtar med tid. Dette skyldes dels progresjon av aterosklerose i native koronarkar, dels utvikling av graftsykdom med stenoser og okklusjoner i graftene.

Patofysiologi

Basert på tallrike angiografiske studier regner man med at 15-30% av venegraftene okkluderes i løpet av det første postoperative år, de fleste tidlig postoperativt, deretter faller frekvensen til 2-4% nye okklusjoner pr. år, men det vil si at etter 10 år er rundt halvparten av venegraftene okkludert. Arterielle graft som IMA er mye gunstigere i så måte; etter 10 år er ca. 90% av disse fortsatt åpne.

Patofysiologien bak okklusjon av venegraft kan tredeles: Tidlige okklusjoner (fra timer til uker postoperativt) skyldes som regel trombose. Derneft utvikles i løpet av det første postoperative året intimahyperplasi, som gjennomsnittlig er sagt å redusere lumen med ca. 25%. Etter det første året er en mer konvensjonell aterosklerotisk utvikling vanlig, og senokklusjoner skyldes ofte trombose. Kimen til venegraftsykdom sås allerede ved operasjonen med traume / ischemi / reperfusjon av venen og implantasjon i et høytrykkssystem med derav følgende endotelskade, dysfungerende endotel, ekspresjon av adhesjonsmolekyler, generering av vekstfaktorer og cytokiner, innvandring av glatte muskelceller til intima og syntese av intercellulærsustans. En skånsom og god kirurgisk teknikk er viktig for å forebygge veneskade.

Postoperativ antitrombotisk behandling

Antitrombotisk behandling med tidlig start postoperativt er vist å redusere frekvensen av venegraftokklusjoner det første postoperative året. Mest undersøkt er acetylsalicylsyre (ASA) og dosene har variert fra 50mg til over 1g pr. dag. Når ASA gis, ser det ikke ut til å være tilleggs-effekt av dipyridamol, som ble gitt i noen tidlige studier. Det er ikke vist effekt på venegraftokklusjon av platehemmende behandling ut over det første postoperative år, men grunn sykdommen tilsier som regel langvarig antitrombotisk behandling.

Antikoagulasjonsbehandling (INR 2.8-4.8) ser ut til å være likeverdig med ASA som 1-års profylakse mot venegraftokklusjon. IMA-graft okkluderes sjelden og antitrombotisk behandling er ikke vist å influere på dette, men de fleste pasienter har venegraft i tillegg. Dietetisk tilskudd av langkjedede n-3 fettsyrer er vist å redusere 1-årsinsidensen av venegraft-

tokklusjoner. Et mulig fremtidig behandlingsprinsipp er genterapi av venegraft, der man søker å øke eller hemme ekspresjonen av mediatorer involvert i patogenesen av graftsykdom (f.eks. øke NO-syntetase eller hemme uttrykket av adhesjonsmolekylet VCAM). Det er en del oppmuntrende dyreeksperimentelle data på dette og også noe kliniske data på infrainguinale venegraft.

Antitrombotisk opplegg på Ullevål

Lavmolekylært heparin inntil full mobilisering.

ASA 75-160 mg x1 på ubestemt tid. Ved tilleggsindikasjon (ventilimplantasjon, aneurysmectomi, kron. atrieflimmer): Warfarin, INR 2.5-4, i stedet.

Ved kontraindikasjon mot ASA: Vurder enten warfarin eller annen platehemmer som ticlopidin (data på venegraft finnes) evt. clopidogrel (data finnes ikke spesifikt på venegraft, men må kunne antas å være nokså likt ticlopidin).

Intervensjon på risikofaktorer

Intensiv medikamentell senkning av LDL-kolesterol samt røkeslutt er vist å influere gunstig på venegraft og klinikk etter koronar bypass-operasjon. Dessuten er det viktig å foreta en bred risikokartlegging og intervenere der det er mulig, mtp. å retardere aterosklero utviklingen generelt.

Residivplager hos koronaropererte skyldes ofte graftsykdom. Noen av disse pasientene vil være aktuelle for ny utredning mtp. ny revaskularisering. Det kan ofte utføres PTCA med stentimplantasjon på venegraftstenoser. Resultatene er primært akseptable / gode; på sikt mindre gode. En del av disse pasientene kan, der det er teknisk mulig, med fordel reopereres, særlig gjelder dette der blodforsyningen til LAD-området lider. Det må imidlertid påregnes klart økt risiko ved en reoperasjon.

Nyere antitrombotiske medikamenter og deres plass i behandlingen av koronar hjertesykdom

Frederic Kontny, FUS, Ullevål sykehus

Erkjennelsen av intrakoronar trombedannelse utløst av plakkraktur som sentral patofysiologisk mekanisme ved akutte koronarsyndromer (AKS) har revitalisert interessen for nye antitrombotiske prinsipper både i farmasøytisk industri og i kliniske forskningsmiljøer. Det faktum at pasienter med ustabil angina/non-Q myokardinfarkt har en uakseptabel høy risiko for nye alvorlige kardiale hendelser (15-30% innen 3 måneder) på tross av effektive preparater som aspirin og heparin (RRR henholdsvis > 50% og > 30%) har bidratt ytterligere til behovet for forbedring av våre behandlingsmetoder.

Mens aspirin, warfarin og standard heparin er for "veteraner" å regne har en rekke nye antitrombotiske preparater kommet på markedet de siste år og flere kommer i nær fremtid (lavmolekylære hepariner, ADP-reseptor antagonister, glykoprotein IIb/IIIa-reseptor antagonister og direkte trombinhemmere). En viktig klinisk utfordring er derfor å orientere seg i dette "markedet" for å kunne yte optimal behandling hvor både effektivitet, sikkerhet og kostnader er ivaretatt. I det følgende vil kliniske erfaringer med de enkelte preparatgrupper bli gjennomgått og det vil bli gitt en vurdering av indikasjonene for deres bruk.

Lavmolekylære hepariner (LMH)

Registrert i Norge for bruk ved koronar hjertesykdom: Dalteparin (Fragmin®) og enoxaparin (Klexane®).

Viktige kliniske studier: Dalteparin: FRISC, FRIC, FRISC II, FRAMI. Enoxaparin: ESSENCE, TIMI 11B. (Nadroparin [Fraxiparin®] ikke reg. i Norge for denne indikasjon: FRAXIS).

Samlet utgjør studiene en god dokumentasjon for at LMH er minst like effektive som standard heparin gitt i tillegg til aspirin ved AKS. Enklere administrasjon (hvilket medfører lavere kostnader), mindre monitoreringsbehov, fleksibilitet med tanke på lengre tids behandling og trolig mindre risiko for alvorlige blødninger har medført at LMH er førstehånds heparin-valg i Skandinavia, og brukes i raskt økende omfang i Europa og USA ved AKS.

Det er farmakologiske forskjeller mellom de enkelte LMH preparater. Debatter hvorvidt disse forskjeller kan transformeres til forskjeller i kliniske effekter har pågått over tid. De foreliggende studier er uegnet til å besvare dette spørsmålet. Forskjeller i resultatene av de enkelte studier kan uten videre forklares ved ulikheter i utvalgsriterier og studiedesign for øvrig. Mest sannsynlig foreligger det ingen betydningsfulle forskjeller mellom de

enkelte LMH hva gjelder kliniske effekter, og enda viktigere: LMH er trolig ikke mer effektivt enn standard heparin under forutsetning av at adekvat antitrombotisk effekt er oppnådd. Studiene viser imidlertid at dette i praksis lar seg realisere hos langt flere pasienter med LMH enn standard heparin.

Det er fortsatt uavklart hva som er optimal behandlingstid med lavmolekylære hepariner ved AKS. I TIMI 11B ble pasientene behandlet opptil 43 dager med enoxaparin. Dette ga imidlertid ingen klinisk tilleggs effekt utover det allerede oppnådd ved 14 dager. I kontrast til dette fant en i FRISC II at behandling med dalteparin i 3 måneder medførte en relativt større effekt på klinisk viktige endepunkt ved 1 måned enn i tidligfasen. Betydningen av å avklare optimal lengde på LMH behandling begrenses imidlertid gjennom de effekter av tidlig intervensjon (angiografi etterfulgt av revaskularisering [PTCA/CABG] innen 7 dager) som kunne vises i FRISC II. Denne strategien var assosiert med signifikant reduksjon i død/non-fatalt myokardinfarkt ved 6 måneder. Ett års oppfølging viser at kurvene divergerer over tid og på dette tidspunkt var død som enkeltstående endepunkt signifikant redusert ved tidlig intervensjon.

Direkte trombin-hemmere

Registrert i Norge for bruk ved koronar hjertesykdom: Ingen.

Viktige kliniske studier: OASIS pilot, OASIS-2, GUSTO IIb.

Deshirudin synes å være det preparat med best klinisk effekt. I kliniske studier på pasienter med ustabil angina var 3 dagers infusjon av dette preparatet forbundet med lavere frekvens av død/myokardinfarkt etter 2 døgn i forhold til det observert ved heparinbehandling. Effekten fortapte seg imidlertid over tid slik at ingen signifikant forskjell kunne gjenfinnes etter 30 dager. I OASIS ble oral antikoagulasjon gitt i forlengelsen av deshirudin hvilket medførte bedre klinisk effekt, men også høyere forekomst av blødninger.

Syntetiske trombin-hemmere som kan gis oralt vil være gjenstand for klinisk utprøving på denne pasientgruppen i nær fremtid. Ingen direkte trombin-hemmere er så langt registrert for klinisk bruk i Norge.

ADP-reseptor antagonister

Registrert i Norge for bruk ved koronar hjertesykdom: Ticlopidin (Ticlid®), clopidogrel (Plavix®).

Viktige kliniske studier: ISAR, FANTASTIC, MATTIS, STARS, Balsano-Ticlopidine, CAPRIE.

Ticlopidin har i flere kliniske studier vist seg meget effektivt hva gjelder reduksjon av død/non-fatalt myokardinfarkt/revaskularisering etter koronar stenting. Preparatets effekt ved ustabil angina er så langt dokumentert i kun en klinisk studie (Balsano-Ticlopidine) hvor langtidsbehandling halverte risikoen for myokardinfarkt. Clopidogrel har i en annen studie (CAPRIE) vist seg minst like effektivt som aspirin ved langtidsbehandling etter myokardinfarkt. Dette preparatet er heller ikke i samme grad beheftet med de gastrointestinale bivirkninger og risiko for leukopeni som sin forgjenger ticlopidin. I en pågående klinisk utprøving studeres effekten av kombinasjonsbehandling med aspirin og clopidogrel versus aspirin alene hos pasienter med AKS (CURE-studien). Foreløpig er clopidogrel ikke tatt inn i listen over RTV-refusjonsberettigede preparater.

Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-reseptor antagonister

Registrert i Norge for bruk ved koronar hjertesykdom: Abciximab (ReoPro®), tirofiban (Aggrastat®).

Viktige kliniske studier: EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPISTENT, PRISM, PRISM PLUS, PURSUIT, PARAGON.

GP IIb/IIIa-reseptor antagonistene representerer et nytt antitrombotisk prinsipp. Dette er så langt den eneste stoffgruppen som direkte hemmer plateaggregasjonsfasen av trombedannelse. Abciximab er et monoklo-

nalt antistoff utvunnet av museprotein som så langt alt vesentlig har vært testet i forbindelse med perkutane koronare intervensjoner (PCI). Det foreligger derfor enda ingen godkjenning for preparatet brukt som ren medisinsk behandling. Konsistente funn på tvers av flere studier og subpopulasjoner av pasienter med AKS indikerer en relativ risikoreduksjon hva gjelder død/myokardinfarkt/revaskularisering på 30%-55% etter 30 dager.

I gruppen "lavmolekylære" GPIIb/IIIa-reseptor antagonister er foreløpig kun tirofiban godkjent for klinisk bruk i Norge, mens eptifibatide forventes godkjent i første halvdel av 2000. Begge preparatene har vist seg effektive hva gjelder reduksjon av klinisk viktige endepunkt hos pasienter med AKS (PRISM-studiene, og PURSUIT). PCI var ikke obligatorisk per protokoll i disse studiene. Effekten var dog størst blant de pasienter som fikk utført intervensjon. Subgruppeanalyser fra så vel CAPTURE som PRISM viser at den gunstige effekten av GP IIb/IIIa-reseptor antagonister var begrenset til de pasienter som hadde forhøyede troponin-verdier. Resultater fra PURSUIT-studien indikerer at effekten er avhengig av tid til oppstart av behandling. De pasienter som startet behandling innen 6 timer hadde størst effekt, men behandlingstart etter 24 timer ikke var forbundet med noen gevinst. Videre kunne en observere at selv en total infusjonstid på bare 2 timer med integrilin før PCI var forbundet med redusert forekomst av prosedyrerelaterede hendelser.

Det er vel verdt å merke seg at i praktisk talt alle kliniske studier med GP IIb/IIIa-reseptor antagonister har dette preparatet vært gitt i tillegg til aspirin og standard heparin. Blødningsrisikoen er ikke signifikant forhøyet såfremt heparin er gitt i redusert dose. Pilot-data indikerer at GP IIb/IIIa-reseptor antagonister lar seg kombinere med LMH uten endring hva gjelder sikkerhet. Mer konsistente data på dette vil foreligge i løpet av året.

Konklusjon

Nyere antitrombotiske preparater har vært gjenstand for klinisk utprøving i en rekke studier de siste år. Det gjenstår fortsatt å ta frem data på effekt/sikkerhet ved kombinert bruk av flere av disse preparatene. Videre vil individuell risikostratifisering få stadig større betydning for å oppnå mest mulig "skreddersydd" behandling hvor kost/nytte er optimalt ivare tatt for den enkelte pasient.

På bakgrunn av vår kunnskap i dag anbefales imidlertid følgende retningslinjer for bruk av de enkelte preparater: Aspirin gis til alle pasienter med dokumentert koronar hjertesykdom. Lavmolekylært heparin gis initialt til alle pasienter med AKS, men kan seponeres dersom spesifikke myokardskademarkører (primært troponin alternativt CK-MB) forblir innen referanseområde i serielle målinger eller pasienten er klassifisert som lavrisiko. GP IIb/IIIa-reseptor antagonister gis til høyrisikopasienter (f.eks. dokumentert iskemi, forhøyede myokardskademarkører, refraktær angina) eller hvis akutt-fase PCI er planlagt. Ticlopidin brukes ved intrakoronar stenting eller ved aspirin-intoleranse. Det samme indikasjonsområdet gjelder for clopidogrel, og en kan forvente at dette preparatet vil helt erstatte ticlopidin såfremt det tas inn i listen over RTV-refusjonsberettigede preparater.

Det vi kaller kvinnens intuisjon er som regel bare mannens lette gjennomskuelighet.
George Jean Nathan

Resultater fra HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) studien

Åsmund Reikvam, Institutt for farmakoterapi,
Universitetet i Oslo

HOPE studien ble publisert The New England Journal of Medicine 20. januar i år (1). Imidlertid betraktet tidsskriftet resultatene som så viktige at en preliminær versjon ble lagt ut på nettet allerede 10 november 1999 i samsvar med den såkalte Ingelfinger regelen. Dette gjøres unntaksvis for raskt å få ut forskningsresultater som ansees særdeles viktige, og dermed gi mulighet for at ny kunnskap uten forsinkelser skal kunne implementeres i praktisk klinikk.

Kort resymert er dette en randomisert, dobbelt-blind studie av ramipril mot placebo og vitamin E mot placebo i 2 x 2 "factorial design". Studien er sekundærprofylaktisk. Det ble rekruttert 9297 pasienter uten myokardsvikt, og de ble fulgt i 4,5 år. Vitamin E hadde ingen effekt, i det resultatene ikke var forskjellige fra placebo. I ramipril-gruppen var det en relativ risiko for primært endepunkt (hjerteinfarkt, slag, kardiovaskulær død) på 0,78 (95 % konfidensintervall 0,70 til 0,86). Effekten var konsistent til stede med samme størrelsesorden i hele bredden av prespesifiserte grupper og subgrupper.

HOPE utmerker seg også ved inklusjon av et høyt antall diabetikere (n= 3577). Den samme effekten av ramipril ble funnet hos disse, og resultatene av MICRO-HOPE ble publisert i Lancet 22. januar i år (2). I tillegg til effekt på makrovaskulære komplikasjoner re-

duerte ramipril utvikling av mikrovaskulære forandringer, samt forekomst av nye tilfeller av diabetes.

Effekten av ramipril inntrådte etter knapt ett år, og kurvene sprikte ytterligere gjennom hele undersøkelsesperioden. Effekten av ramipril etter 4,5 år var i samme størrelsesorden som det som ble funnet i 4S studien (simvastatin) på tilsvarende tidspunkt ; 4S varte i nær 6 år.

Det er mange interessante substudier i HOPE. En av disse er SECURE som undersøkte intima/media tykkelsen i carotidene hos vel 700 pasienter. I denne studien ble det i tillegg til 10 mg ramipril inkludert en gruppe som fikk 2,5 mg ramipril. Vitamin E hadde ingen preventiv virkning. Ramipril retarderte aterosklerose/trombose utviklingen, og 10 mg hadde bedre virkning enn 2,5 mg (data ennå ikke publisert).

Nytten av ramipril kan ikke være knyttet til remodellering, et fenomen som har stått sentralt når virkningen av ACE-hemmer ved hjertesvikt skal forklares. Ramipril interfererer med utvikling av aterosklerose i utsatte arterier, og virkningen synes ikke primært å være oppnådd gjennom reduksjon av blodtrykket. Mer spesifikt er det sannsynlig at den gunstige effekten har sammenheng med reduksjon av angiotensin II og med mulig bidrag fra økt mengde bradykinin. Det har vært antatt at hemning av ACE i vevene står sentralt. Fortsatt gjenstår det

mye før vi forstår virkningsmekanismerne i detalj.

Norge var representert i HOPE studien ved ett senter, Ullevål sykehus, og ved siden av undertegnede har Elsa Hjerkin vært med og hatt ansvar for de norske pasientene. Det ble også ved starten av studien etablert en gruppe som gjennomfører en substudie- Oslo Satelitte Study – hvor blant annet inflammasjonsmarkører og trombose/fibrinolyse-parametre undersøkes.

Referanser

1. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59.

Hjertelaser ved angina pectoris

Jan Erik Nordrehaug, Mohammed Salem og Svein Rotevatn,
Hjerteavdelingen, Haukeland sykehus

Pasienter med kronisk invalidiserende angina pectoris behandles medikamentelt, med PTCA eller by-pass kirurgi. Hos de pasientene som ikke er teknisk tilgjengelig for operasjon eller PTCA, og som heller ikke lenger responderer på medikamentell behandling, har det vært forsøkt behandling med hjertelaser. Behandlingen kan utføres transtorakalt via operasjon eller perkutan gjennom kateter til venstre ventrikkel fra lysken. Terminologien som brukes er transmyokardiell revaskularisering (TMR som er kirurgisk laser, perkutan myokardiell revaskularisering (PMR), eller samlebetegnelsen Hjertelaser eller direkte myokardiell revaskularisering (DMR). Prinsippet er at man skyter kanaler i myokard enten fra innsiden eller utsiden, fra 10-40 kanaler er mest vanlig. Ved perkutan laser styres proben fra utsiden og følges via røntgengjennomlysning i 2 plan, det finns også systemer som kan visualisere ventrikkelen 3-dimensjonalt og dermed gi god plassering av laserskuddene (Bi-

osense), men dette er en tidkrevende prosedyre. Vanligvis tar en perkutan prosedyre med gjennomlysning under 1 time for en erfaren operatør.

Frem til høsten 1999 var det publisert 236 artikler om kliniske eller eksperimentelle funn, kun 6 av de kirurgiske laser arbeidene var randomiserte studier, og det foreligger nå 2 randomiserte studier på bruk av perkutan laser. Begge er avsluttet, men resultatene foreligger kun som abstrakt foreløpig (PACIFIC studie med 221 pasienter og studie av Whitlow et al med 335 pasienter).

Virkningsmekanismerne er ikke kjent. Den første teorien var at det skulle gå blod direkte i kanalene, denne teorien er nå forlatt av de fleste. Andre teorier er at det dreier seg om denervering, økt vaskularisering via økt kardannelse, økt fibrosering på grunn av laser skade på myokard, eller at det kan dreie seg om en placebo effekt. Det er eksperimentelle holdepunkter for og imot både denervering og økt kardannelse. Kardannelsen

kan dreie seg om reell angiogenese fra pre-eksisterende kar, remodelering av eksisterende kar, eller vaskulogenese via stam celler med dannelse av helt nye kar.

Mange har tvilt på at placeboeffekten kan være stor nok og langvarig nok til å forklare den tilsynelatende gode effekten av laser på pasientene. Flere studier kan tyde på at placebo effekten kan være betydelig av nærmest ethvert medisinsk behandlingsforsøk som iverksettes. I en studie av lavdose eller høydose endotel vekstfaktor (VIVA studie) mot placebo var det hele 20% symptomatisk forbedring av angina pectoris i placebogruppen og omkring 25% i behandlingsgruppen. Ved studier av pasienter med mild astma som har fått bronkokonstriktor eller bronkodilatator, og hvor halvparten har blitt fortalt at de har fått det motsatte av det de har fått, har man mistet 40-50% av forventet effekt av medikamentene. Videre er det påvist 20-30% forbedring av skjelving og stivhet ved Parkinson sykdom hos pasienter som har fått placebo tabletter, og varigheten av "effekten" var mer enn 6 måneder. Under forsøk med ligering av IMA i 1960 på pasienter ble det også utført placebo operasjon (sham operation), også disse pasientene rapporterte betydelig forbedring i opp til 8 måneder (Diamond et al. Am J Cardiol 1960).

Både de kirurgiske og perkutane studiene har randomisert pasienter med angina klasse 3 eller 4 til laser gruppe eller fortsatt medikamentell behandling,

ingen har hatt en placebo laser gruppe. I TMR studiene var perioperativ mortalitet 1-8% og i alle TMR studiene totalt 5-20%. I PMR studiene var mortaliteten under 2%, men andre komplikasjoner som perforasjon av myokard, akutt infarkt og hjerneslag forekom i tillegg, om enn sjeldent.

Felles for de kliniske studiene er at de rapporterer i gjennomsnitt forbedring hos 70% eller flere av pasientene. På den annen side er arbeidskapasitet ikke forbedret, og det er ikke entydig forbedring av ischemi ved thallium perfusjon eller arbeids-EKG. Den norske TMR studien fra Rikshospitalet/Feiring har en god design og viser samme resultat som de øvrige studiene med pasienter som forbedres symptomatisk enten helt, eller med 1 eller 2 funksjonsklasser.

Ingen studier har kunnet utelukke at effekten kan dreie seg om en placebo effekt. Ved Haukeland og Ullevål har vi derfor en pågående studie av PMR hvor pasientene blir randomisert til aktiv laser eller samme prosedyre med blind laser. Studien er altså dobbel blind. Pasientene er i funksjonsgruppe 3 eller 4 og må ha dokumentert ischemi ved arbeids-EKG eller isotopteknikk. Vi regner med at denne studien vil gi verdifullt bidrag til å både måle placeboeffekt av perkutane prosedyrer, og eventuelt vise om effekten av hjertelaser er bedre enn placebo. Studien pågår fortsatt og blir trolig avsluttet før sommeren 2000 hvis tilgangen på pasienter er god.

♥
*A man who won't lie to a woman has very little
 consideration for her feelings.*

Olin Miller

♥
*Den som aldrig lever nu
 lever aldrig - hva gjør du?*

Piet Hein



49. American College of Cardiology 2000

ble arrangert i Anaheim, California, 12.-15. mars. Etter månedsvis med regn var det deilig å se solen igjen, og 17-20 graders varme inviterte til sommerlig påkledning. Selve kongressenteret var under ombygging, men det var likevel god plass til hovedprogram med blant annet 47 symposier, 18 minikurs, 74 møt-eksperten sesjoner, 36 lunsj-paneler og 28 kveldssesjoner.

Spotlight Sunday var nytt på årets kongress med 3 hel-dags symposier om henholdsvis Invasiv kardiologi (ACCIS), ekkokardiografi (Echo 2000) og klinisk kardiologi (ClinCard 2000). For å få adgang både til disse og svært mange andre spsialsesjoner var det nødvendig med ekstra billetter. Disse burde fortrinnsvis være forhåndsbestilt og betalt da mange av de mest interessante sesjonene erfaringsmessig er ut-solgt når selve kongressen starter. Etter hvert er det nok mange som ergrer seg over billett-systemet og den høye to-talprisen for deltakelse på ACC. Kanskje var prisen på 150\$ også årsaken til at bare 3000 deltakere totalt møtte på Spot-light Sunday.

ACC 2000 var ellers en kongress uten de store revolusjo-nerende nyheter, men med mange gode foredrag, og ikke minst en meget god oppsummering i form av "Meeting High-lights" på kongressens siste formiddag. En del referater fra norske kongressdeltakere er tidligere publisert på NKW. På de følgende sider finnes ytterligere referater og en oversikt over norske abstrakter som ble presentert på ACC 2000.

Eva Gerds
ACC fagredaktør



Lipider og aterosklerose

Kjell Erik Arnesen, Sentralsykehuset i Akershus

Ordningen med lukkede, betalte sesjoner gjør det tungt å referere trender og nyheter fra American College of Cardiology. Oftest mister man de sentrale presentasjonene fordi man ikke får billett ved bestillingen, eller man blir avvist etter langvarig køståing. Abstraktboken blir hovedkilden for referatet, for CD-rom og tape fra kongressen kommer først etter måneder.

Primær profylaktisk statinbehandling reduserer forekomsten av akutt koronarsyndrom og PTCA

Først refereres noen studier som indikerer at statinbehandling kan gi betydelig helsegevinst ved akutt koronarsyndrom.

Den primærprofylaktiske AFCAPS/ TexCAPS studien (n = 6605, 85% menn, kolesterol < 6,2 mmol/l) ble for noen år tilbake avbrutt etter andre interimsanalyse på grunn av positive behandlingseffekter. Lovastatin 20-40 mg versus placebo reduserte risikoen for kombinert akutt koronar hendelse (fatal eller non-fatal MI, UAP eller plutselig død) med 37% over 5,2 år og reduserte første koronare revaskularisering med 33%, begge høysignifikante.

Kruyer WB, et al Wilford Hall Medical Center, Texas, fremla en eksplorerende analyse av sekundærendepunktet revaskularisering. Lovastatingruppen hadde redusert forekomst av første hjertekateterisering på 22% (p = 0.01) og første PTCA på 43% (p = 0.001). Det var ikke reduksjon i forekomsten av CABG. Forskjellene kom tidlig i observasjonstiden. Hos de angiograferte pasientene var an-

delen med flerkarsykdom og de med over 50%-stenose moderat redusert i behandlingsgruppen. Konklusjonen blir at primærprofylakse med moderat intens statinbehandling ved normal kolesterol reduserer både insidens og alvorlighetsgrad av koronarsykdom.

Ved post-hoc analyse av samme materialet viste Gotto AM et al at primærprofylaktisk statineffekt forekommer bare hos dem med økt koronarrisiko. Dette er en klinisk viktig konklusjon. Man inndelte materialet i deciler av 5-års Framingham risikoestimer. AFCAPS/ TexCAPS materialet hadde som helhet noe økt risiko. Over 90% av hendelsene (primær endepunktet) forekom hos mennene i øvre halvdel av risikospekteret (decilene 6-10). Hos disse var det signifikant 30% relativ risikoreduksjon i lovastatingruppen. Mennene med lavere risiko oppnådde ikke behandlingseffekt. Kvinnene oppnådde ikke signifikant behandlingseffekt, ganske sikkert på grunn av det lave antall kvinner; selv om hele 81% av dem var i høyrisikogruppen decil 9-10.

Sekundær profylaktisk lipidsenkende behandling gir raskt og markert mortalitetsreduksjon ved non-ST-elevasjon AKS

Aronow HD et al fra Cleveland Clinic framla en analyse av PURSUIT-data (etifibatide vs heparin ved akutt koronarsyndrom) hvor man sammenlignet overlevelsen ved non-ST-elevasjon AKS hos pasienter som ble utskrevet med eller uten lipidsenkende medikasjon (hhv. n =

2141/6374). Lipidsenkende medikasjon er ikke nærmere beskrevet i abstrakt. Det ble først beregnet en sannsynlighet for å bli utskrevet med disse midler, og sannsynlighetsscore ble brukt i en Cox-modell. Etter justering for alder, kjønn, hyperlipidemi, hjertesvikt, medikasjon, baseline EKG og andre aktuelle confounders var lipidsenkende medikasjon assosiert med en betydelig 6-måneders mortalitetsreduksjon: RR = 0.47 (95% KI 0.32 - 0.70) p = 0.0002. Ved et blikk på overlevelseskurven anslås reduksjonen i absolutt 6-måneders dødelighet til over 5%, og minst 70% av dette kommer innen de første 30 dager.

Det er altså en tidlig og betydelig dødelighetsreduksjon ved statinmedikasjon ved AKS. Den pågående MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) vil avklare effekten av tidlig statinbehandling ved hospitalisering for akutt koronarsyndrom.

Helseøkonomisk studie konkluderer med at økt bruk statiner etter AKS vil redusere belastningen på helsevesenet og bidra til mer effektiv ressursutnyttelse

Studien nedenfor går enda et skritt videre og hevder at økt statinbruk ved AKS vil ha samfunnsmessige fordeler.

Collinson JR et. al fra Clinical Trials and Evaluation Unit i London fremla helseøkonomiske vurderinger fra PRAIS (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes). De kartla 1046 pasienter med non-ST-elevasjon akutt koronarsyndrom ved 56 sykehus over 6 måneder. Omfattende kliniske og kostnadmessige data ble samlet inn. Raten av død, non-fatal MI, refraktær AP eller reinnleggelse for UAP var 30% i perioden. Gjennomsnittlig liggetid var 6.3 dager, og ligge-

tid i CCU 3 dager, angiografi ble foretatt hos 26%, PTCA hos 8% (62% med stenter) og CABG hos 6% av pasientene. Førte prosent av pasientene brukte statin (engelske retningslinjer anbefaler 80%). Man beregnet at det var 1/500 hospitaliseringer for non-ST-elevasjon AKS i UK pr år (totalt 120 000). Kostnadene ble estimert til £2561 pr pasient i 6-måneders perioden, hvilket utgjorde £500 millioner pr år (1.5% av UK helsebudsjett). Man gikk ut fra at de om lag 50% av pasientene som nå ikke får statinmedikasjon, ville kunne få redusert hendelser med 25%. De samlede event-rater ville ble redusert med 10 - 20%. Kostnadsbesparelsene ville bli hhv. 1.5% og 2.8% hvis 80% ble behandlet med statiner, eller på 1.6% og 3.0% hvis alle pasientene ble behandlet, selv ved økte medikamentpriser. Man konkluderte med at AKS medfører en betydelig helsebyrde hva angår mortalitet og morbiditet selv ved lave intervensjonsrater. Økt statinbruk til det nivå som er foreslått i europeiske retningslinjer, vil redusere den samfunnsmessige medisinske og økonomiske byrden og muliggjøre mer en effektiv ressursutnyttelse.

Økt overlevelse av hjerteinfarkt hos de som bruker statin?

Det ble fremlagt et lite materiale som antyder at lipidsenkende behandling generelt er gunstig for overlevelsen ved akutt hjerteinfarkt.

Bybee KA et al ved Mayo klinikken analyserte ved en observasjonell studie effekten av statinmedikasjon hos de som overlevde akutt hjerteinfarkt. Av de som sto på statin, eller hvor det ble forordnet innen 24 timer etter infarktdebut, døde 1,5% sammenlignet med 8,6% i kontrollgruppen (in-hospital mortalitet; p = 0.05). Median peak CK-verdi var også lavere i statingruppen. Studien er liten (cases n = 44 med 3:1 matching n = 198)

og retrospektiv fra tiden 1992-98. Fun-
nene må betraktes som hypoteser:

Aterosklerose hos unge mennesker

Alle snakker om risiko og profylakse, og om hvor viktig det er at den starter tidlig. Her følger noen nye argumenter:

Ved to posters illustrerte Barth JD og flere (Los Angeles) hvordan matvanene er avgjørende for begynnende aterosklerose hos tenåringer, og at kvantitativ carotis intima-media tykkelse kan brukes som surrogat endepunkt for tidlig påvisning av aterosklerose. Hos 249 frivillige 13-18 år fra en spansktalende High School i et kostbevisst miljø (Syvende dags adventister) hadde hele 80% et fettinntak over den nasjonale diettanbefaling og 49% et inntak av kolesterol over det anbefalte. 37% av individene var hyperkolesterolemiske etter retningslinjene for tenåringer, 11% hadde systolisk hypertensjon, gjennomsnittsvekten var 65 +/- 16.2 kg. Kolesterolmengde i kosten, vekten, systolisk og diastolisk blodtrykk og LDL-kolesterol var alle signifikant korrelert til carotis intima-media tykkelsen (ved multippel regresjon). Tidlig aterosklerose kan påvises allerede tidlig i ungdomsalder, og kosten er en viktig etiologisk faktor.

De vanligste langtidsprediktive risikofaktorer for koronarsykdom er kartlagt hos godt voksne individer over 40 år. Navas-Nasher EL et al fremla data fra Chicago Heart Association Detection Project in Industry basert på 11016 menn, gjennomsnittsalder 29 år (18-39), hvor mortalitetsdata var blitt fulgt over 20 år. Cox-regresjon viste at hovedrisikofaktorene alder, totalkolesterol, systolisk blodtrykk og røyking alle var assosiert med mortalitet av koronar hjertesykdom (alle $p < 0.005$), og ROC-kurve viste AUC på 0.82 for den beste prediktive modell. De vanlige risikofaktorer er altså sterkt

prediktive for koronardødelighet hos unge menn fram til midtlivsfasen.

Abdominal adipositas er uheldig hos eldre høyrisiko kvinner, men ikke hos menn

Abdominal adipositas er ikke bra. Her er dette analysert i en høyrisikogruppe, hos de litt eldre mennesker.

Dagenais G et al fra MacMaster University, Canada, framla funn vedrørende sammenhengen mellom waist-to-hip-ratio og BMI og det sammensatte endepunkt bestående av kardiovaskulær død, MI, hjerneslag og hjertesvikt. HOPE-databasen (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; $n = 9536$, 27% kvinner) inneholder personer med høy risiko for kardiovaskulær lidelser (gjennomsnittsalder 66 år) hvor 88% har kjent vaskulær lidelse eller diabetes mellitus, og 12% har en tilleggs risikofaktor for CVD. Ved fire års oppfølging var BMI ikke relatert til det sammensatte endepunktet, men lineært relatert til CHF hos kvinner (ved $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$, var justert RR 2.15; 95%KI 1.16 - 3.97). Midje-hofte-ratio var ikke prediktor for verken det kombinerte endepunktet eller for CHF hos menn. Men hos kvinner derimot var midje-hofte-ratio lineært relatert til det sammensatte endepunktet ($p = 0.0001$) og til hver hendelse: koronar vaskulær død ($p = 0.004$), hjerneslag ($p = 0.02$), MI ($p = 0.02$) og CHF ($p = 0.006$). En midje-hofte-ratio > 0.9 (tredje tertil) nærmest fordobler risikoen for hver av disse hendelsene hos kvinner.

Viktige etniske kardiovaskulære forskjeller

En studie fra Canada illustrerer kardiovaskulære etniske forskjeller som er klinisk viktig også i vårt land.

Anand S et al fra MacMaster University presenterte en populasjonsbasert stu-

die av kardiovaskulær risiko og subklinisk aterosklerose blant sørasiater, europeiske kanadensere og kinesere (n = 985, stratifisert random utvalg). Prevalensen av klinisk kardiovaskulær sykdom var høyest hos sørasiatene og lavest hos kineserne, hhv. 10.2%, 7.1% og 2.5%; høysignifikant forskjellig. Carotis intima-media tykkelsen var størst hos europeiske kanadensere på 0.75 mm, og minst hos kineserne 0.70 mm; også høysignifikant. For alle nivåer av carotis intima-media tykkelse hadde sørasiatene flere kardiovaskulære hendelser enn de andre gruppene. De hadde økt prevalens av glukoseintoleranse, høyere LDL-nivå, lavere HDL men lavere røkefrekvens. Videre hadde de større avvik i risikofaktorer som fibrinogen, HCY, Lp(a) og PAI-1 enn de andre grupper. Sørasiastisk tilhørighet var en selvstendig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom etter justering for de klassiske risikofaktorer og carotis veggtykkelse.

HDL-alene-effekter

Det er veldig fokus på HDL-kolesterol for tiden.

En angiografisk sekundærprofylakse studie (n = 12) ved Linker DT et al fra University of Washington kartla endringer i computerberegnet plakkvolum ved ICUS-måling. Diett og intens lipidsenkende medikasjon (daglig pravastatin 40 mg, niacin 2 g og cholestyramin 9 g) ble sammenlignet med diett og moderat intens behandling med pravastatin 40 mg daglig. Oppfølgingstiden var ett år. LDL-reduksjonen var på hhv. 35.0 % og 31.0% (ns). Endringen i edb-beregnet plakkvolum var hhv. reduksjon på 19.9% vs økning på 7.0% (p = 0.016). HDL forskjellen mellom intenst og moderat behandlet gruppe var økning på 26,3% mot reduksjon på 3,9% (p = 0.005). Alle pasienter hvor HDL økte mer enn 4% viste plakkregresjon, uavhengig av behandlingsgruppen.

Nikotinsyre har betydelig HDL-effekt via en spesiell mekanisme

I en dobbeltblind studie ved Sakai T et al fra Cholesterol Research Center, Department of Veterans Affairs Healthcare System, California, ble Niaspan, som er et nytt «extended release» niacin, titrert opptil 2 g vesper og undersøkt versus gemfibrozil 0,6 g x 2, med henblikk på HDL-effekt og metabolisme i en gruppe (n = 139) med lav HDL (< 1,0 mmol/l), moderate triglyserider (< 4,5 mmol/l) og LDL < 4,1 mmol/l. HDL-økningen var henholdsvis 26% og 13% ved Niaspan i maksimaldose og gemfibrozil. LP-AI, som anses å være den mest antiaterogene HDL-subfraksjon, økte dose-responsaktig ved Niaspan, men ikke ved gemfibrozil. Opptaks-isotop-undersøkelser indikerte at niacin hemmet selektivt LP-AI-opptaket i leverceller, og derved ble HDL-nivået hevet.

Er det forskjell i HDL-effekt mellom statinene?

Ved en multisenter, dobbeltblind, dosertitreringsstudie ved Kastelstein JP og flere (n = 827; LDL > 4.1 mmol/l og triglyserider < 4.0 mmol/l) ble effekten av atorvastatin og simvastatin sammenlignet med henblikk på HDL- og apolipoprotein A-I nivå. Dosene ble trappet opp fra 20 mg/d etterfulgt av 40 mg/d i 6 ukers intervaller ved atorvastatin, og fra 40 mg/d til 80 mg/d i tilsvarende 6 ukers perioder for simvastatin. Ved predefinert interimanalyse den 12. uke fant man følgende lipidendringer: Atorvastatin reduserte LDL og triglyserider mer enn simvastatin henholdsvis 48.8% vs 45.4% og 27.6% og 23.0%. Simvastatin økte HDL og apo A-I mer enn atorvastatin henholdsvis 9.0% vs 6.7% og 5.5% vs 2.6% (alle nevnte analyser p < 0.001). Meka-

nismen for denne forskjell i effekt, og eventuelle kliniske effekter, er ukjent.

Et nytt lipidsenkende kombinasjonspreparat - niacin/lovastatin

Det første kombinasjonspreparat med lipidsenkende effekt er nå under utprøving. Kashyap ML fra Long Beach Veterans Administrations Medical Center, California, presenterte en ny medikamentformulering bestående av niacin og lovastatin i økende dosekombinasjoner (Kos Pharmaceuticals, Inc). Dette var interimdata fra en pågående, åpen, ett-årig multisenter studie (n = 818). Niacin/lovastatin ble trappet opp ved månedlig økning i dosekombinasjonene 500mg/10mg, 1000/20, 1500/30 og 2000/40, etter hva pasienten kunne tolerere. De maksimale lipideffekter var imponerende med reduksjon i LDL på 47%, triglyserider 42% og HDL økte 30% hos dem som klarte å ta maksimaldosen. Også Lp(a) ble redusert. Flushing førte til seponering hos 7% av pasientene. Myopati ble ikke observert. Tredobling av levertransaminaser forekom hos under 1%.

Et nytt resin uten plagsomme bivirkninger

Colesevelam hydroklorid (Choestagel®; GelTex Pharmaceuticals) er et nytt resin med klassisk virkningsmekanisme: blokkering av enterohepatiske gallesirkulasjon og oppregulering av hepatisk 7- α -hydroxylase med økt omdanning av kolesterol til gallesyrer. I ved en dobbeltblind, placebokontrollert, titreringsstudie (n = 466) reduserte Cholestagel ved maksimaldosen 4.5 g/d totalkolesterol med gjennomsnittlig 10% og LDL med 18%. HDL økte 3%, og triglyserider økte 10%. Triglyseridøkning er vanlig ved resiner. Abstrakt anfører at middelet er 4-

6 ganger så potent som resiner etter historiske data. Men dette er et effektnivå som er vanlig ved resiner. Det interessante ved medikamentet er at gastrointestinale bivirkninger ikke forekommer hyppigere enn ved placebo. Resiner er viktige ved kombinasjonsbehandling for familiær hyperkolesterolemi, men de har en dårlig compliance på grunn av bivirkninger.

Er lav kolesterolverdi uheldig ved hjertesvikt?

Det er ikke moteriktig å hevde at lav kolesterolverdi i seg selv er en uheldig prognostisk faktor.

En liten studie (n = 72) presentert av Rauchhaus M et al kommer med noen vage, uroende hentydninger om at det kan være tilfelle. Den kartla cytokinnivåer og kolesterolverdi hos pasienter med hjertesvikt. Ved korrelasjonsanalyser påviste de at hjertesvikt med dårlig prognose var assosiert med høyere konsentrasjoner av tumor nekrose faktor- α og løselig TNF reseptor 1 og 2. Hjertesviktpasienter med kolesterol under 5.2 mol/l (n = 18) hadde «poor clinical outcome» uavhengig av VO₂, NYHA klasse, TNF- α , alder og kardial kacheksi. De konkluderte med at lav kolesterolverdi er en uavhengig risikofaktor for økt mortalitet ved hjertesvikt. I abstrakt er det ikke redegjort for hvordan dette er analysert, og hvordan man har unngått at lav kolesterolverdi her fungerer som en confounder.

Et opplegg med aggressiv, multipl risikointervensjon hos unge koronarsyke gir betydelige helsegevinster

Graham KJ et al fra Minneapolis Heart Institute Foundation viste imponerende resultater ved en intens sekundærprofylaktisk intervensjon. 2060 konsekutivt

hospitaliserte pasienter med koronarsykdom ble innlemmet i «55 and Under Registry» i løpet av årene 1992-98, og alle ble tilbudt tre måneders og senere årlig preventiv oppfølging. Aggressiv, multipel, risikointervensjon (n = 1070) bestod av tiltak overfor dyslipidemi, hyperhomocysteinemi, hjertesvikt, hypertensjon og diabetes mellitus spesielt med fokus på diett, mosjon, individuell medikamentell terapi og antioksidant- og vitamintilskudd. Materialet var ikke balansert med en høyere forekomst av røyking og len-

ge bostedsavstand fra instituttet i Usual Care-gruppen og hyppigere forekomst av «far med dyslipidemi» i den aggressive behandlede gruppen. Årlig mortalitet var hhv. 1.4% og 0.3% ($p < 0.001$). Den aggressive intervensjonsformen medførte 77% reduksjon i årlig mortalitet sammenlignet med vanlig behandlingstilbud hos unge koronarsyke individer. Man må mistenke at ubalansen i materialet kan ha påvirket resultatet, men funnet er allikevel imponerende.

Skal pasienter med alvorlig aortastenose med lav gradient og dårlig venstre ventrikkel opereres?

153

Cecilie Risøe, Ullevål sykehus

En av abstrakt-sesjonene var viet dette temaet. I alt 5 arbeider ble presentert, og det klart mest interessante av disse var et arbeid fra Cleveland-klinikken, presentert av dr. Jeremy Pereirs; "Long term survival after aortic valve replacement in patients with low grade severe aortic stenosis and significant left ventricular dysfunction" (abstr. 805-6)

Risiko er høy og gevinsten ved operasjon anses ofte tvilsom hos pasienter med høygradig aortastenose (AS) som har lave gradienter over klaffen grunnet betydelig redusert venstre ventrikkel (VV) funksjon. I denne undersøkelsen så man på overlevelse og klinisk funksjonsnivå hos alle AS-pasienter operert ved Cleveland-klinikken 1990-98 med beregnet klaffeareal $< 0,75 \text{ cm}^2$, middelgradient (Doppler) $\leq 30 \text{ mmHg}$ og VV-EF $\leq 35 \%$. I alt 64 pasienter fylte inklusjonskriteri-

ene og ble sammenlignet med en kontrollgruppe (ca 160 pas) med høygradig AS og god VV. Pasienter med aortainsuffisiens grad 2 eller 3 er ekskludert, men pasienter med samtidig bypass, mitral- eller trikuspidalkirurgi er inkludert i studien. Oppfølgingstid er minst 6 måneder, i gjennomsnitt knapt 3 år.

I studiegruppen var gjennomsnittsalderen 70 år, 80 % var menn, 55 % hadde gjennomgått tidligere hjerteinfarkt, 33 % hadde tidligere ABC-kirurgi, over 60 % var i NYHA-klasse III/IV og ca 40 % hadde forhøyet kreatinin. Doppler middelgradient var i gjennomsnitt 25 mmHg, EF 21 %, endediastolisk diameter VV 6,2 cm, 42 % hadde mitralinsuffisiens og 41 % høyre ventrikkel dysfunksjon (visuelt bedømt; normal – moderat – alvorlig dysfunksjon). 65 % av studiepasientene hadde koronar flerkarsykdom

og ved operasjonen fikk 60 % utført by-passkirurgi i tillegg til AVR, mens drøyt 10 % fikk utført mitralplastikk. Studiepasientene var betydelig "sykere" enn kontrollpasientene.

Mortalitet i tilslutning til operasjonen ("in hospital mortality") var 4,7 % i studiegruppen mot 3,8 % i kontrollgruppen. 4 år etter operasjonen er 76 % av pasientene med lavgradient-aortastenose i live mot 81 % av kontrollgruppen (ns; $p=0,15$) og ikke på noe tidspunkt er det overdødelighet i forhold til vanlige aortastenoseopererte pasienter. Symptomatisk effekt er god; preoperativ NYHA-klasse var 3,0 i gjennomsnitt, postoperativ NYHA 1,6 (25 % av pasientene er i NYHA I, ingen i NYHA IV). Analyse av ulike variable viser økt risiko hos lavgradient-pasientene med redusert nyrefunksjon og økende alder (lineær relasjon for begge). Høyre ventrikkeldysfunksjon og insulinavhengig diabetes mellitus er også uavhengig prediktorer for død. Ved god høyre ventrikkelfunksjon preoperativ er langtidsresultatene nøyaktig like gode som ved høygradient-AS og god VV i denne studien.

Konklusjon

Det ble konkludert med at pasienter med aortastenose med lav gradient grunnet dårlig venstre ventrikkel har akseptabel peroperativ mortalitet og god 1 og 4 års overlevelse sammenlignet med kontroller, men nyresvikt, høyre ventrikkeldysfunksjon, alder og diabetes predikerer dårlige resultater.

Kommentarer

I denne undersøkelsen er pasientene som ble operert, nøye utvalgt, men dette vil alltid være tilfelle ved utredning og kirurgisk vurdering av høyrisiko-pasienter. Noe overraskende var årsaken til dårlig VV-funksjon (koronar- eller klaffesykdom) ikke trukket inn i preoperativ vurdering. Ved enkelte sentra i Norge blir disse pasientene i dag oftest avslått for kirurgi, og vi bør diskutere om vi muligens burde være dristigere. Resultatene samsvarte for øvrig godt med et annet abstrakt i sesjonen hvor pasientene var yngre og uten koronarsykdom, men med tilsvarende gradient og EF.

154

Dopplerderivert Strain – en ny sensitiv metode for å påvise ischemi.

Helge Skulstad, Rikshospitalet.

Strain er et velkjent fysisk begrep brukt om deformasjon og tøyning av legemer. I kardiologien brukes strain som et mål for regional forkortning og forlengelse i myokard. Dette uttrykkes som prosentvis endring av opprinnelig lengde. Strain kan måles ikke-invasivt ved bruk av ek-

kodoppler. Dopplerderivert strain beregnes ved å integrere strain rate (SRI) over tid. Strain rate er omtalt Hjerterforum tidligere (1). Strain kan framstilles grafisk off-line, men fargekodning som kan brukes real-time er under utvikling.

Dopplerderivert strain er en ikke-invasiv metode. Før å vurdere metoden er det utført flere valideringsarbeider. Urheim og medarbeidere har gjort en undersøkelse der strain er målt direkte i en hundemodell ved hjelp av ultrasonometri (dvs krystaller plassert i myokard) og har funnet god sammenheng mellom dette og dopplerderivert strain (2). Edvardsen og medarbeidere har funnet tilsvarende sammenheng på pasienter mellom dopplerderivert strain og strain beregnet ut fra MR (3).

Strain kan brukes til å vurdere regionale kontraksjonsforandringer i myokard. Vår gruppe presenterte et arbeid på ACC 2000 fra Rikshospitalet der strain ble målt under forbigående ischemi i LAD-området. Syv pasienter ble undersøkt under bypass-operasjon på bankende hjerte der LAD rutinemessig avklemmes forbigående i forbindelse med anastomosering av IMA til LAD. Det ble gjort strain-opptak ved transøsofagal tilgang før, under og etter LAD-okklusjonen. Gjennomsnittlig okklusjonstid var syv og et halvt minutt. Det oppsto signifikant endring i strain i både mediale og apikale deler av septum uten at det kunne påvises endringer i invasive parametre som innkilt lungevenetrykk, systolisk blodtrykk eller slagvolum. Dette arbeidet viste at strain er en sensitiv metode til å påvise ischemi (4).

Strain er en av flere nyere vevsdopplerte teknikker. Strain er mer robust enn strain rate (SRI) (3) og er mindre avhengig av forholdene i nærliggende regioner enn vevshastighetsmålinger (TVI). Videre gir strain et kvantitativt mål for kontraksjonen og bør derfor være mer sensitiv enn den tradisjonelle visuelle bedømmelsen. Når det gjelder sammenlikning mot visuell bedømmelse må en være klare over at dopplerderiverte målinger sier noe om bevegelse i stråleretningen, mens den visuelle vurdering går

på endring i veggtykkelse og endokardial bevegelse.

Det gjenstår å skaffe seg klinisk erfaring og å gjøre kliniske valideringer av nytten til strainmålinger. På Rikshospitalet brukes strain i forbindelse med dobutamin stress-ekko for å påvise ischemi og viabilitet. I akutt kardiologi kan strain få sin plass ved å påvise infarkt, vurdere infarktstørrelse og effekt av trombolytisk behandling. Vi har allerede nå grunnlag for å si at strain er et sensitivt verktøy i ischemidiagnostikken og interesserte kardiologer kan tilegne seg erfaring på området når metoden blir kommersielt tilgjengelig.

Litteratur:

- Urheim S, Edvardsen T, Smiseth OA: Myocardial strain rate imaging: Validering av en ny doppler metode for å kvantitere regional myokard funksjon. Hjerteforum 1999; vol 12, nr 1, 38-40.
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA: Myocardial strain by Doppler echocardiography: Validation of a new method to quantify regional myocardial function. (Circulation, in press).
- Edvardsen T, Gerber BL, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA: Doppler derived strain in myocardial infarction-validation versus magnetic resonance imaging with tissue tagging. Circulation 1999 (Suppl); 100(18): 776.
- Skulstad H, Andersen K, Edvardsen T, Tønnessen TI, Fosse E, Ihlen H: Myocardial strain Doppler: a sensitive new method for detection of ischemia during off-pump coronary by-pass surgery. Journ Am Coll Cardiol 2000 (Suppl A); 35 (2): 490A

***Hvis du vidste hva du véd,
når dit livslys er brent ned,
så var meget mindre drøjt,
mens det endnu brænder højt.
Piet Hein***

Perorale GP IIb IIIa reseptor blokkere

Kjell Waage, Fylkessykehuset i Haugesund

Symphony II studien

Symphony II ble presentert i Anaheim. I denne studien ble sibrifiban, en peroral glycoprotein IIb/ IIIa (GP IIb/IIIa) reseptor blokker sammenlignet med ASA ved akutt koronart syndrom. Man sammenlignet ASA alene mot høy dose sibrifiban alene og mot kombinasjonen av ASA og lav dose sibrifiban. Høy dose sibrifiban kom dårligst ut etter 95 dager. Man fant økt dødelighet, økt hyppighet av rehospitalisering, større hyppighet av nye iskemiske hendelser, og flere stentromboser. I tillegg var det overhyppighet av blødninger i de to sibrifiban-armene. ASA alene kom best ut av de tre armene i studien. Disse funnene føyer seg inn i rekken av skuffende resultater med perorale GP IIb/IIIa reseptor blokkere.

Kombinerer man endepunkter i samtlige studier med perorale GP IIb/IIIa reseptor-blokkere; Symphony I, Symphony II, OPUS og Excite, kommer man samlet ut med en signifikant økt mortalitet (RR= 1,35). Heller ikke subgruppen

med forhøyet Troponin har noen gunstig effekt av perorale GP IIb/IIIa reseptor blokkere. Dette skiller seg fra intravenøs behandling, som viser signifikant effekt med 11 % mortalitetsreduksjon når man kombinerer studiene som er gjort.

Årsaken til forskjellen spekuleres det om. Det kan foreligge et rebound fenomen. GP IIb/IIIa blokkere har begrenset virketid (bortsett fra abciximab som slår ut trombocytene for deres levetid). Videre er de intravenøse studiene utført med kombinasjonen av GP IIb/IIIa hemmer og heparin. Det kan tenkes at heparin motvirker en rebound effekt. Det er også vist varierende resorpsjon med svingende serumkonsentrasjon av perorale GP IIb/IIIa reseptor blokkere, og dette kan tenkes å ha betydning.

Konklusjon

Det ser foreløpig ikke ut til at perorale GP IIb/IIIa reseptor blokkere er noe framskritt i behandlingen av akutt koronart syndrom, i motsetning til de intravenøse utgavene av disse medikamentene.

♥
Velmødt ved stranden, Fandens mælkebøtte!

Du er til glæde, men du gavner ikke.

For glæde regnes jo til ingen nytte.

Piet Hein

♥
Kunst er hva man ikke kan.
Hvis man kunne, var det jo ingen kunst.

Storm P

Atrieflimmer

Cordt von Brandis, Rogaland sentralsjukehus

Fra Hot-line session: ACUTE – multisenter studie

Er det god medisin å konvertere et atrieflimmer av usikker varighet (> 48 timer) på grunnlag av en TEE undersøkelse som ikke kunne påvise tegn til veggfaste tromber i atriene??

ACUTE – multicenter study (Assessment of Cardioversion Using TEE) er den første store prospektive og randomiserte studien som gir svar på dette spørsmålet. Studien startet i 8/94.

Det dreier seg om en internasjonal multisenter studie med 70 senter "worldwide". 2900 pasienter skulle inkluderes, men inklusjonen stoppet opp etter 1222 inkluderte pasienter (studien ble avsluttet 2/2000) fordi DSMB antydte at en forskjell i primær endepunkt (stroke, TIA, embolier) ikke var mulig å oppnå på grunn av for lite "recruitment and funding". Allikevel er resultatene avklarende med hensyn på den aktuelle problemstillingen.

Inklusjonskriterier: Alderen > 18 år; varighet av AF > 48 timer; potensiell kandidat for elektrokonverteringen.

Eksklusjonskriterier: Kronisk antikoagulasjon > 7 dager; hemodynamisk ustabilitet og ev. kontraindikasjoner for warfarin eller TEE.

Primære endepunkter: Stroke, TIA, perifere embolier

Sekundære endepunkter: Total mortalitet, mindre blødninger, alvorlige blødninger.

Baseline data viser en jevn fordeling mellom gruppene:

Gjennomsnittsalder	65 år
Kjønn (men)	67%
Hypertensjon	65%
Hjertesvikt	28%
NYHA II, III	23%
LVEF	50%
AF varighet	13 dager (48 - 4)

Resultater

Det ble registrert overraskende få primære endepunkter bl. disse 1222 pasienter.

Bare 3 stroke, 1 TIA, 0 embolier i TEE-gruppen.

Bare 2 stroke, 1 TIA, 0 embolier i den konvensjonelle gruppen.

Altså ingen signifikant forskjell. Dette tyder i hvert fall på at en TEE ledet elektrokonvertering må anses som like trygg som et konvensjonelt behandlingsopplegg med fortutgående 3-4 ukers antikoagulasjon. 619 pasienter ble randomisert til TEE-gruppen. Av disse konverterte 69 (11%) før undersøkelsen ble gjennomført. De resterende 551 pas. gjennomgikk en ukomplisert TEE. Av disse fikk 79 (64%) påvist atriale tromber og ble derfor viderebehandlet på konvensjonell måte. Hos 31 pas. fant man spontankontrast, noe som ble oppfattet som en pre-trombotisk tilstand og derfor også antikoagulasjonsbehandlet.

Når det gjelder sekundære endepunkter kunne man ikke helt uventet registrere flere blødningskomplikasjoner i den konvensjonelle behandlingsgruppen: 19 vs. 33 blødninger (major 5/9 og minor 14/24), $p=0,0025$.

Det er ikke funnet signifikant forskjell i mortalitet eller evnen til å opprettholde sinusrytmen.

Konklusjon:

Resultatet av ACUTE støtter tidligere erfaringer om at TEE ledet el. konvertering av kronisk AF > 48 t kan betraktes som en trygg og rasjonell metode. Man vil i tillegg kunne spare pasienten for en del blødningskomplikasjoner. Det fremkom under foredraget ikke helt entydig i hvilken grad man benyttet moderne

multiplan utstyr, men jeg tror at man i dag vil anse dette som en forutsetning for å kunne stille en sikker diagnose.

Akutt heparinisering ble gjennomført før TEE. Type heparin og dosering ble heller ikke nærmere omtalt. Men subkutan lav molekylær heparin i doseringer som ved akutt koronar syndrom fram til warfarineffekt synes å være et fornuftig valg.

Echocardiografi year 2000 and beyond

Inger Asmussen, SSSF

Sessionen var ledet af Harvey Feigenbaum og præsenterede viktig aktuell og fremtidig applikation af ekkocardiografi.

Doppler-ekkokardiografi

Doppler-ekkokardiografi blev fremlagt af James Thomas fra Cleveland. Farve-Doppler anvendes til måling af cardiac output. Doppler bruges til vurdering af klapflow, både stenoser og lækage. PISA-metoden er vanskelig og tidsrøvende at anvende i hverdagen. Man foreslog en modificeret PISA, hvor man sætter $W = 40$ cm/sekund og LV - LA til 10 mmHg. Ved at vælge disse parametre falder pi ud, og man kan opnå et estimeret mål. Vævs-Doppler til vurdering af venstre ventrikelfunktion i form af mitral annulus bevægelse er en specifik metode til vurdering af venstre svigt. Sampling areal indsættes i kanten af mitralen. Metoden fanger pseudonormaliseret mitralflow, og giver således et bedre estimat for venstre ventrikels funktion. Adskillelse mellem constrictio og restriktiv cardiomyopati detekteres bedre med denne metode. Flow propagation gennem mitra-

len bedømt med farvedoppler M-mode er en sensitiv metode til vurdering af sen relaxation af venstre ventrikel myocardium. Som slut på sit foredrag konkluderede han, at hjertekateterisationer er stærkt på vej ud. Behovet er så reduceret, at han mente, at man faktisk kunne beskrive kat.lab.funktionen som et training tool for kommende cardiologer.

Stressekk

Stress-ekko blev præsenteret af Thomas Ryan fra Durham. Metoden er et viktig redskab. Et normalt udfald af stressekk vil med meget stor sikkerhed kunne forudsige, at risiko for at udvikle koronar hændelse er ringe. Et års observation efter en normal test har vist, at mere end 99% forbliver uden coronar hændelse. 3 års observation viste 97,4% uden coronare hændelser.

Vevskontrast

Myocardiekontrast ekko blev præsenteret af S Kraul. Metoden er både SPECT og PET overlegen til vurdering af velocity og flow, og metoden kan anvendes til måling af flow også i andre organer. Der

præsenteredes blandt andet anvendelse af metoden ved måling af flow i nyren. Metoden bruges til kvantitering af perfusion i organer.

Vævsskader med TNF alpha eller iskæmi /oxygenfrie radikaler vil bevirke, at kontrast-ekko microbobler hænger fast til cirkulerende hvide celler. De cirkulerende monocytter udtrykker intergriner/adhæsionsmolekyler på overfladen ved beskadigelse, og disse adhæsionsmolekyler bindes til såvel albumin- som lipidmicrobobler. Man kan mærke albumin microbobler. De adhærer til monocytens overflade og fagocytteres. Denne optagelse af microbobler i celler varer 30 min. Herefter opløses microfærerne. Lipidmicrobobler er derimod vældig stabile. Deres intracellulære ophobning varer mere end 30 minutter, og kan derfor anvendes til undersøgelser. Ved hjælp af harmonic imaging vil bobler, der rammes af lydbølger veksle i størrelse og dermed blive synlige. Man bruger microbobler til monitorering af blandt andet inflammatoriske lidelser. Microboblerne kan bære medicin til områder, hvor man lader boblerne bryde, og derved får afleveret præparatet, det være sig enten medikamentel behandling eller genterapi.

Reticuloendotheliale celler er de celler i organismen, der optager mikrobobler. I leveren, eksempelvis, er det Kupferceller. Ved at indsende mikrobobler og udsende en burst af ekko, kan man få mikroboblerne til at bryde i Kupferceller. Væv, der ikke har Kupferceller, eksempelvis tumorer, vil derved blive synlige, idet de er mørke og står i kontrast til de normale områder med "lysende" Kupfer celler.

Intrakardial ekko

Intracardiac echo blev præsenteret af Kerber, fra Iowa. Han præsenterede Acusons probe, der måler 11 french, og som angaves at være den eneste i øjeblikket, der er i stand til at kunne styres intracardiel, og dermed give en optimal visualisering, ikke alene af højre ventrikel men netop styrbarheden gør, at venstre ventrikel også kan visualiseres. Kateteret indlægges venøst, og der blev præsenteret de smukkeste optagelser med eksperimentelle infarkter på hundehjarter, hvor man kunne visualisere myocardi dysfunktion ved okklusion af samtlige større grene. Man havde foretaget undersøgelserne med kateter i højre ventrikel og samtidigt udført Dobutamin stresstest. Metoden er anvendt på patienter, og virker lovende.

161

Atrieflimren

Inger Asmussen, SSSF

Epidemiologi

Atrieflimren er fast emne på de større kongresser, og det var også tilfældet denne gang med flere sessioner, hvoraf een skal refereres. Ved denne præsenteredes epidemiologien af atrieflimren ud fra Framingham studiet. Blandt 85 - 94-årige har 38% mænd atrieflimren 31% af

kvinderne, i aldersgruppen 75 - 84 18% af mænd. Kvinderne overlever alt andet lige bedre. Prevalensen af atrieflimren stiger fra 0,5 i gruppen 50-59 år op til 8,8 i aldersgruppe 80 - 89 år. De fleste patienter befinder sig i aldersgruppen 70-erne. Der er lavet opgørelse over forekomst af atrieflimren i forskellige lande. I England ligger frekvensen på 5,4%

blandt personer på mere end 65 år. I Holland har en opgørelse vist at blandt personer > 60 år har 5,1% atrieflimren. I Tyskland er forekomsten 0,2 - 0,3% i aldersgruppen 25 - 64 år. Generelt kan siges, at ved stigende alder er der øget forekomst af atrieflimren, desuden er der en generel øget forekomst af tilstanden over tid. Undersøgelser har således vist at blandt patienter udskrevet fra hospital var der 30% i 1983, der havde atrieflimren, i 1993 60%. Det var blandt personer, der var ældre end 65 år. Prevalensen øges således over tid. Atrieflimren er relateret til alder, især mænd har det, er relateret til diabetes, hypertension, iskæmisk hjertesygdom og infarkt, klapsygdomme, strukturelle myocardieforandringer samt lav thyreotropin. Visse undersøgelser synes at tyde på, at der er en vis genetisk baggrund, idet man har kunnet påvise familiær ophobning af atrieflimren. Det drejer sig om lone atriefibrillation. Der synes ud fra visse opgørelser at være tegn på, at op mod 30% af tilfældene med atrieflimren måske kan være genetisk betinget.

Risiko for slag

Atrieflimren er forbundet med øget forekomst af stroke. Personer med almindelig atrieflimren har en relativ risiko for stroke på 3-5 gange normalbefolkning, rheumatiske klapsygdomme med atrieflimren har en 18 gange øget relativ risiko for stroke. Undersøgelser, hvor man har sammenlignet relativ risiko og befolkningsakkumuleret risiko, viser kraftig øgning ved stigende alder. En undersøgelse har dokumenteret, at op mod 15% af personer med atrieflimren har haft silent cerebralt infarkt, som ikke klinisk har givet sikre udslag, og som kun kan diagnosticeres ved hjernescanning. Varighed af atrieflimren eller typen intermitterende atrieflimren er uden relation til risiko for stroke. Patienter med atrieflimren har en øget forekomst af

venstre atrie- og aurikeltromber samt øget forekomst og spontankontrast, men generelt anføres, at transösophageal ekokardiografi ikke er en rutinescreening ved atrieflimren, undersøgelsen er derimod et must forud for elkonvertering, og i mange tilfælde tilrådes undersøgelsen udført i efterforløbet, naturligt nok afhængig af ressourcer, idet cerebrale embolier også kan opstå efter elkonvertering. Atrieflimren og hjertesvigt hænger sammen i 40% af tilfældene, og samtidig forekomst reducerer overlevelse.

Generelt kan siges at patienter med atrieflimren har en øget dødelighed. For mænd er det 1,5, for kvinder 1,9, uafhængig af øvrige risikofaktorer.

Hyperkoagulasjon

Spontankontrast i venstre forkammer og tromber relaterer sig til atrieflimren. Der er udført undersøgelser hos patienter med spontankontrast, og her synes at være holdepunkt for en ændret atrial endocardiecelle funktion som årsag til tromben. Således er der øget trombin/antithrombin ved atrieflimren og stroke, og pladefaktor 4 er ændret, blandt andet. Fibrinogen og von Willebrandt faktor er højsignifikant ændret, og man må derfor betragte atrieflimren som en hyperkoagulabel tilstand, som bør behandles med Wafarin. Også Interleukin-6 samt lipoprotein (a) er øget ved atrieflimren. Behandling med Aspirin reducerer den relative risiko med 22%, Wafarinbehandling med 48%, men i denne gruppe er der bivirkning med blødning. Blandt patienter med atrieflimren er gruppen over 75 år den aldersgruppe, hvor der er højest risiko. Tidligere tromboemboliske episoder og nedsat venstre ventrikelfunktion samt høj alder betinger risiko på 8-12 % for stroke. Moderat risiko findes i gruppen, der er yngre end 65 år, som har diabetes, hypertension, iskæmisk hjertesygdom eller perifer arteriosklerose. Risikoen er her 4%. Endelig er der en lav-

risikogruppe, det er gruppen under 65 år uden risikofaktorer, hvor risikoen for stroke er 1%.

Atrieflimren kan betegnes som en reversibel hyperkoaguabel defekttilstand. Patienterne bør behandles med Wafarin og INR bør ligge i niveauet 2-3. Der bør altid behandles med Wafarin hos risikopatienter. Medicinsk behandling af atrieflimren er en vanskelig opgave og synes vanskelig hvad end den drejer sig om lone atriefibrillation eller intermitterende eller længerevarende atrieflimren. Vurdering af Amiodaron holdt op mod behandling med Sotalol eller Propafenon, en undersøgelse med 200 patienter i hver gruppe, har tydeligt vist, at Amiodaron giver den bedste behandling. Det er en undersøgelse, der vil blive publiceret i New England Journal of Medicine snart. Digoxin alene kan være effektivt så længe patienten ikke belastes, men patienterne er vældig udsat for recidiv atrieflimren ved belastning. Skal patienter behandles med digitalis skal der være supplement med enten calciumblokker eller betablokker. Alt andet lige er ablation med efterfølgende pacemaker behandling et behandlingstiltag, der giver et bedre quality of life end behandling med medicamina.

Ekkocardiografi ved atrieflimren

Et indlæg omhandlede ekkocardiografi i relation til patienter med atrieflimren. Ekkocardiografi er en god rutinescreening til vurdering af patienterne. Det drejer sig om transthorakal undersøgelse. Undersøgelsen vil kunne klarlægge dels venstre ventrikelfunktion, som er en risikofaktor for stroke ved atrieflimren, dels vurdering af klapforhold og venstre atriestørrelse. Med hensyn til transøsofageal ekkocardiografi er denne altid indiceret forud for elektrokonvertering for at afgøre konverteringstidspunkt. Vigtigt er det med måling af aurikelflow, vurdering af tromber og ikke mindst

spontan ekkokontrast. Spontan ekkokontrast er en risikofaktor for trombedannelse og indicerer aktive tiltag. Der refereredes en undersøgelse hvor 230 patienter havde fået udført transøsofageal ekkokardiografi før elkonvertering, 196 af disse undersøgte havde ingen tromber, og kunne hurtigt behandles. Ud af de 34, der havde tromber i aurikel eller venstre atrium, udviklede 3 cerebrale emboliske episoder med dødsfald i den 3 ugers periode, hvor de var i antikoagulationsbehandling før elkonvertering. Også tromboemboliske episoder efter elkonvertering er rapporteret, idet stuning forekommer i atriet op mod en uge efter elkonvertering.

Generelt synes erfaringen at være, at problemet med atriestuning er størst efter medikamentel konvertering, og som sådan bør man derfor være fuldt ud lige så aktiv med antikoagulationsbehandling og Heparinregime i denne patientgruppe. Måling af flow i auriklet er en vigtig indikator for risiko for trombedannelse. Flow mindre 20 m/sek. er en klar øget risikomarkør.

De patienter, der har nylig opstået atrieflimren, og hvor en øsofagusekko har frikendt dem for tromber i atriet kan elektrokonverteres akut i heparindække. Man tilråder at heparinbehandlingen blev udstrakt længst muligt og minimum 4 timer, i hvert fald gerne indtil patienten bliver udskrevet. Såfremt patienten er i antikoagulationsbehandling, burde den strækkes 3-4 uger.

En undersøgelse over tromber i venstre atrium fundet ved undersøgelse med transøsofageal ekkocardiografi på tidspunktet for påtænkt elektrokonvertering viste, at i den periode, hvor pt. var sat i antikoagulationsbehandling, blev 35 helt opløst og forsvandt, men 18 tromber var stadig tilstede. 7 af disse var vældig mobile, 8 var ikke særlige bevægelige. Erfaring fra denne undersøgelse tyder på,

at det kan vare måneder før tromber opløses.

Ud over rent diagnostisk ved elektrokonvertering har man et andet oplagt område for ekkocardiografi hos patienter med atrieflimren. Det drejer sig om intracardiel ekkocardiografi i forbindelse med ablation af ledningsbundter. Der vist eksempler på anvendelse af metoden, og metoden er god til at identificere ablationskatetre, specielt i lungevener. Ablation for atrieflimren foretages svarende til accessoriske pacemakere. Der er

meget få af disse centre beliggende i højre atrium, de fleste centre ligger i venstre side, i lungevenerne og her specielt i de 2 øverste lungevener. Patoanatomisk strækker atrieendocardiet og muskelceller sig hos enkelte individer op mod 4 cm ud i lungevenerne, og det er dette område, der er arrhythmogent. Vigtigt er det i forbindelse med dels overskæring af ledningsbunterne med brænding dels ved ablation, at undgå stenoser og undgå trombedannelser. Til dette formål er intracardiel ekko gavnlig.

Cyanotisk medfødt hjertesygdom hos voksne

Inger Asmussen, SSSF

164

Cyanotisk medfødt hjertesygdom hos voksne var emnet for et: Meet The Experts. Generelt kan siges, at det er en gruppe meget sjældne sygdomme, hvor de hyppigste er Eisenmenger og Epstein. Epstein er tilstande med abnormt lavt insererende tricuspidalklap. Eisenmenger er ventrikelseptumdefekt med venstre-højre shunt, som i senforløbet er vendt, og er blevet til en højre-venstre shunt med cyanose. Eisenmenger indbefatter efterhånden flere andre shunttyper. Yderst sjældne tilstande er atresier, herunder atresi af tricuspidal- og pulmonalklapper. Selvom tilstandene er sjældne omtalte Jane Sommerville en 85-årig kvinde, som hele livet havde været acyanotisk og asymptomatisk, og hvor diagnosen Epstein først blev stillet tilfældigt ved autopsi. Generelt var budskabet fra denne session, at ved mindste mistanke om kongenit problematik skal voksne sendes til specialiseret center. Erfaring med disse meget sjældne tilstande er vigtig.

Patienter med congenit mb. cordis i voksenalderen hører ikke hjemme hverken i almenpraksis eller på det lokale sygehus. Man mente heller ikke, at lokal-sygehus-cardiolog skulle passe disse patienter, da det er så sjældne tilstande, at massiv erfaring er en forudsætning, når disse patienter skal behandles.

Jane Sommerville omtalte andre organsygdomme hos patienter med cyanotisk mb. cordis. Samtlige andre organsystemer er sekundært involveret og defekt fungerende hos patienter med kronisk cyanose. Det drejer sig om hud, om mund, om blod, om gastrointestinalkanalen, om led og ikke mindst om nyrerne.

Patienter med cyanotisk hjertesygdom kan have svær acne, de har store problemer med at hele sår og ophelingen er langsom. Ved sårinfektioner trænger de således til en meget langvarig antibiotisk behandling. Der er desuden, grundet dårlig heling i hud, stor risiko for

systemiske infektioner, og generelt er det en regel, at der ved operationer er så dårlig heling at suturer skal efterlades længere end vanligt. Munden er også et problemområde. Tænderne er dårlige, der er emajledefekter og infektioner ved tænderne, desuden findes typisk hypertrofi af gummerne. Nok er der dårlige tænder, men infektion herfra giver så godt som aldrig ophav til endocardit. Patienterne har podagra grundet et svært forhøjet urat, og de har typisk ondt i de lange rørkogler. Der er typiske periarticulære ødemer og hævelser, samt som karakteristisk for disse patienter tykke ankler og tykke knæ. Ved behandling af ledsygdomme bør patienterne ikke få NSAIDS grundet nyrerne.

Gastrointestinalt har patienten hyppigt blødninger, hypoglykæmiske anfald og proteinenteropati grundet leverskade. Meget vigtigt er det at erindre sig, at netop kroniske cyanotiske patienter også har høj forekomst af galdesten.

Patienterne har en polycytæmi, men ikke en polycytaemia vera, idet der er reduceret antal plader, plasmavolumen er reduceret, men alene et betydeligt øget erythrocyttal. Et problem bliver det, hvis patienterne får foretaget hyppig venesection. De kan da få en jernmangelanæmi, som kan blive ekstrem, og grundet denne jernmangelanæmi udvikles mikrocytose med små runde jernfattige erythrocytter, som har meget ueftergivelig membran. Disse små stive erythrocytter kan indkiles i kapillærer og give ophav til trombosedannelse i samtlige organer. Typisk er tromber i lungerne, hvor patienten får hæmoptyse. Et andet område er cerebrum.

Kvinder med cyanotisk hjertesygdom udgør et specielt problem, idet man har problemstillingen graviditet og undgåelse af graviditet. Antikonception er indiceret, men er farligt, og der er en betydelig 6 måneders øget risiko for embolier umiddelbart efter opstart på antikoncep-

tion. Graviditet i sig selv er et problemfelt. Pulmonal hypertension, som de fleste patienter udvikler i senforløbet, giver betydelig risiko for både mor og barn, hvorimod cyanosen alene er en risiko for barnet.

Intravenøs behandling af patienter med cyanotisk mb. cordis er et meget farefuldt område. Alene af denne grund bør behandlingen centreres på centre med stor erfaring med behandling af disse patienter. Man må erindre sig, at patienterne har en betydelig shunting fra højre til venstre side, og at selv den mindste luftboble i infusionsæt kan passere fra højre til venstre side, og give ophav til cerebrale embolier. Det er et reelt og stort problem, og man bør altid indsætte et filter, hvis patienter skal have intravenøs adgang og vigtigst: patienten bør ikke behandles lokalt.

Operationsrisiko er betydeligt øget, og excessive traumer udgør ligeledes en stor risiko for disse patienter. Generelt kan man sige, at patienter med cyanotisk mb. cordis skal undgå ekstrem varme, undgå at befinde sig i højden med lavt oxygentryk, og skal undgå dehydrering.

Forandringer på pulmonalklappen er et andet vigtigt område, og er et af de områder, hvor man kan og bør overveje operativt indgreb i senforløbet hos patienter med cyanotisk mb. cordis. Der ses ofte på grund af pulmonal hypertension betydelige forkalkninger i pulmonalklappen. Bortset fra dette er en generel hovedregel, at man skal holde fingrene fra patienter med cyanotisk mb. cordis. De fleste har vænnet sig til tilstanden, og befinder sig rimelig. Det er nærmest lægen, der forfærdes. Operationsrisikoen er så høj, og gevinsten så ringe, at man bør være tilbageholdende. Såfremt man vil have vurderet operationsmulighed, bør dette foregå på et af de meget få højtspecialiserede centre, for at få et realistisk estimat af udbytte.

Patienterne har typisk haft systemisk tryk i det lille kredsløb, og har med tiden udviklet en pulmonal hypertension, hvor lungekarrene er blevet massivt hypertrofierede i væggen. Behandling, eksempelvis med albumin, kan være dødeligt, idet albuminpartikler kan okkludere i de ganske betydeligt forandrede og forsnævrede småkar i lungerne og give ophav til store lungeinfarkter med hæmoptyse.

Hæmatologisk finder man en hæmorrhagisk sygdom hos disse patienter. De har hyppigt næseblødning, og mensesblødninger er voldsomme. Et af årsagerne er nedsat von Willebrandt faktor. Problemet med polycytæmien/erythrocytosen er, hvorvidt man skal besluttes sig for venesection. Patienterne har en øget viskositet i blodet, men for hyppig venesection giver jernmangel, som kan tage et malignt forløb med ændring af erythrocyter og dermed trombedannelser. Generelt kan man sige, at den nedsatte von Willebrandt faktor medfører at patienterne ikke behøver Aspirin. Man bør acceptere en hæmatokrit på 65, men venesection

vil alt andet lige afhænge af øvrige indikationer så som claudicatio og andre symptomer som følge af lavt flow gennem et organ grundet viskositet.

Med alderen udvikles pulmonal hypertension, og et specielt er problemet hypercholesterolæmi. Såfremt man derfor på et tidspunkt skal foretage kateterisation af disse patienter for at vurdere et eventuelt hjerte operativt indgreb, typisk pulmonal eller aortaklap, bør der altid samtidigt foretages coronar arteriografi. I øjeblikket planlægges en større efterundersøgelse af kongenit cyanotisk mb. cordis, netop med hensyn på vurdering af det coronare kredsløb.

Endocardit er hyppigt forekommende. Op mod 10% har haft endocardit, specielt på aortaklappen. Endocardit er så stort et problem grundet dårlig flow og dårlig opheling, at for eksempel gravide straks ved fødselns begyndelse bør have Amoxicillin i store doser. Der bør altid gives antibiotika ved section. Fødsler hos disse patienter bør iøvrigt henvises til specialklinik med tilknyttet cardiologisk ekspertise.

Targeting the endothelium

Inger Asmussen, SSSF

Minisymposiet blev ledet af Burnett fra Mayo.

Det ustabile plaque

Peter Libby fra Boston gennemgik det ustabile plaque. Der er fortsat tiltagende evidens for T-celle medieret produktion af cytokiner og metalloproteaser, som opløser collagen i plaque og dermed betinger instabilitet og ruptur. Ved ruptur frigøres vævsfaktor som i blodstrømmen reagerer med blodplader og danner tromber, enten store okkluderende tromber lokalt eller mikrotromber, der okklu-

derer ude i periferien. Interstitiet i karvæggen består af collagen I og II, basalmembran er collagen type IV. Alle celler udtrykker metalloprotease II, som er specifikt for collagen IV og dermed eksklusivt nedbryder basalmembraner omkring celler. Dette bidrager blandt andet til øget mobilitet af celler i karvæggen. Alle celler er i stand til at udtrykke denne metalloprotease. Aktivering sker blandt andet via thrombin ved koagulation. T-celler i skulderregionen i plaque inducerer ekspresion af gelatinase A og B og interstitiel collagenase samt stro-

molysin i endothelceller via en CD-40-ligant. Inflammatoriske cytokiner og oxideret LDL øger endothelcelle-ekspression af collagenase. I praksis virker det som en saks, der klipper endothelet fri af det underliggende væv, og dermed har man erosionen i plaque. Erosion i plaque er typisk for kvinder, er typisk ved diabetes, samt ved hypertriglyceridæmi.

Man har 3 årsager til plaque ruptur: enten en revne i plaque, hvor man forestiller sig at endothelcellerne i skulderregionen frigør metalloproteaser, der langsomt lokalt opløser alt fæstnende bindevæv, og dermed tilsidst når op som en vulkan i udbrud og gnaver hul i overfladen, hvorved rupturen kommer, på grund af neoangiogenese med dannelse af ny fragile kar i karvæggen ledende til intravaskulær hæmorrhagi, frigørelse af vævsfaktor og metalloproteaser og efterfølgende ruptur, eller erosionen som ovenfor beskrevet. Ved den superficielle erosion ser man apoptose, man ser løsning af basalmembranen, via proteolyse, der er mekanisk skade, og der er nedsat ekspresion af laminærflow stress reguleret antiatero-protektivt gen B-4 i endothelceller i regioner med ændret flow (COX og NOS).

NO

NO, et potent endogent antiaterogent molekyle, blev gennemgået af Cook fra Stanford. Nitrogenoxyd dannes ud fra L-arginin ved hjælp af NO-syntetase. D-arginin har ikke denne effekt. L-arginin og PGE-1 (prostaglandin E-1) virker ens og giver en øget NO-syntese. NO har betydning for nedregulering af oxydativ stress, for monocytadhæSION, pladereaktivitet, reduktion i lipid peroxydering samt glatmuskelcelleproliferation og karvægsglatmuskelcelle relaksation. Studier har vist at tilførelsen af L-arginin til kaniner, der bliver fodret med kolesterolrig kost, betinger reversibel og reduceret plaquedannelse. I studier har såvel

statin-behandling som L-arginin tilskud medført en 50% reduktion i plaquedannelse.

ADMA er ny risikofaktor ved hypercholesterolæmi. ADMA går ind competitivt ved omdannelsen af L-arginin til NO + Citrullin. ADMA findes forøget ved hypercholesterolæmi, hypertension, diabetes, homocystinæmi, MI samt ved øget alder, dvs. ADMA findes forøget ved samtlige kendte risikofaktorer, og ADMA i sig selv er en uafhængig risikofaktor. ADMA (asymmetrisk dimethyl arginin) er en competitiv inhibitor ved L-arginin omdannelsesprocessen. ADMA betinger nedsat NO-produktion af endothelceller og tilsætning af L-arginin ophæver denne virkning. Endothelceller udsat for øget ADMA niveau udtrykker mere VCAM-1 adhæSION molekyler, dvs. der sker en accelereret atheroscleroseproces. ADMA er således en markør for øget risiko. Unge med hypercholesterolæmi har allerede på et tidligt tidspunkt en 200% forøgelse i ADMA. Man anser at ADMA er en bedre predictor for endothelcelle dysfunktion end selve LDL-måling hos unge med hypercholesterolæmi. Stoffet udskilles i urinen. Nyresvigtpatienter har en meget høj ADMA. Disse patienter har vasokonstriktion, som kan ophæves af L-arginin tilførelse. Det er velkendt, at patienter med nyresvigt har en accelereret atherosclerose. Lipidoxydering og TNF alpha giver øget akkumulering af ADMA.

Man har udført studier med henblik på monocytadhæSION processen ved hypercholesterolæmi. Monocytdiapedesen starter med en ekspresion af intergriner på monocyterne, der ruller hen over endothelflader og til sidst adhærer. Der eksprimeres vascular cell adhæSIONs molecule (VCAM), og herefter diapederer monocytten gennem endothellet og lejr sig i subintimaområdet. Hypercholesterolæmisk diæt gennem en 2 ugers periode vil øge monocyt-endothel-

celle interaktionen og øge monocytadipeden gennem væggen. Tilsættes L-arginin, bremses denne monocytadhæ- sion. Balancen mellem NO og oxygenfrie radikaler har betydning for dannelsen af oxyderet lipid, kemoattractive forhold, pladeaktivitet, apoptose og vaskulær re- aktivitet.

Både ACE og NEP er knyttet til bra- dykinin og begge er desuden knyttet til såvel renin-angiotensin systemet som til de natriuretiske peptider, hhv. A, B og C. Omsætning af bradykinin til inaktiv bradykinin med øget blodtryk sker paral- lelt gennem disse to systemer, og nyere medicinudvikling satser derfor på at kombinere disse angrebspunkter, idet de er co-lokaliseret i alle celler. Anvendel- sen af denne kombination reducerer atherosclerose mere end forventet, dvs. der er en kumulativ effekt. Virkningen er ikke fuldt ud klarlagt. De endogene peptider, de naturetiske peptider ANP, BNP, CNP og DNP har receptorer på karvæggens glatte muskelceller. CNP og DNP har ingen signifikant eller kendt virkning, medens ANP og BNP reduce- rer permabilitet til makromolekyler i

endothel iceller kultur, dvs. modsat ef- fekt af thrombin.

Endothelcellefunktionen bedres af resiner, statiner og aforesse, ACE-inhibi- torer og hormoner (østrogener), antioxy- dant, SOD, vitamin E og C. Vitamin E er særlig effektivt hos rygere, virker som antioxidant og beskytter endothelcel- len. Maritim omega-3 har en meget ud- talt effekt på endothel. Hypercholesterolæmi medfører en opregulering af AT-1 receptoren og hypercholesterolæmi er derfor ofte korreleret med en udtalt hy- pertension. ACE + Statin skulle være den bedste behandlingskombination til bedring af endothelcelledysfunktion.

Effekten af ACE er en øjeblikkelig ef- fekt på endothelcellefunktionen, der va- rer længere end T/2 ved seponering af stoffet. Enalapril har ikke denne en- dothelcelle gavnlige effekt. Quinapril er den eneste ACE-inhibitor, som har den- ne effekt på endothel. Effekten af ACE- hæmmer i relation til angiotensin recep- tor genotype DD, ID og II har vist at ACE-effekten ingen virkning har på DD men derimod udtalt effekt på ID og II. Captopril er undersøgt i samme studie, og har samme virkning som placebo.

Norske abstracts presentert på ACC 2000

Strain Rate Imaging Can Accurately Identify Infarct Segments in Patients With Myocardial Infection: A Clinical Study

Donato Mele, Bjorn Olstad1, Mario Donato, Igino Pedini, Paolo Alboni, Robert A. Levine2. Division of Cardiology, Ospedale Civile, Cento, Italy, Norwegian Biomedical University, Trondheim, Norway, Noninvasive Cardiac Lab., Mass. Gen. Hospital,

Boston, USA

Background: Two-dimensional (2D) color Doppler Tissue Imaging (DTI) provides a spatial map of myocardial velocities but cannot distinguish active from non-ischemic passive wall movements. To overcome this limitation, Strain Rate Imaging (SRI) has recently been developed to measure regional velocity gradients that result from wall thickening and are virtually unaffected by motion of

adjacent segments and heart translation. The aim of this study was to evaluate the feasibility of SRI and its ability to recognize abnormal regional systolic function compared to color DTI, 2D B-mode and anatomic M-mode (AMM).

Methods: Twenty-four patients (62 ± 9 years, 17 males) with myocardial infarction who underwent a gated stress ^{99m}Tc -sestamibi scan showing fixed perfusion defects with no signs of ischemia were studied. One high frame-rate cine-loop cardiac cycle for each of the 3 standard apical views was acquired (Vingmed System 5) and analyzed on a PC workstation. LV wall motion over time by SRI and DTI were displayed along a curved M-mode line passing through the LV walls from base to apex in each view. Regional systolic function was evaluated visually by each echo technique using the ASE 16-segment model by independent observers (384 total segments).

Results: By nuclear perfusion, there were 304 non-infarct and 80 infarct segments. SRI showed the best accuracy for recognizing the infarct segments:

	SRI	DTI	B-mode	AMM
Sensitivity	91%	63%	78%	87%
Specificity	84%	73%	71%	77%
Accuracy	86%	71%	72%	79%

The interobserver coefficient of agreement (k) for SRI was 0.85.

Conclusions: Color SRI is a new technique that improves evaluation of LV segmental wall motion compared with other ultrasound techniques, mainly because it can identify segments that are moving passively but not thickening normally. Therefore, it can assist in evaluation of regional systolic function in patients with myocardial infarction.

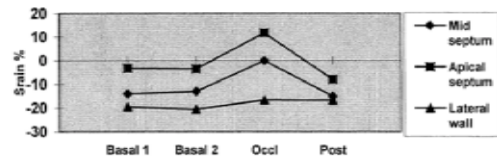
Myocardial Strain Doppler: A Sensitive New Method for Detection of Ischemia During Off-Pump Coronary By-Pass Surgery.

Helge Skulstad, Kai Andersen, Thor Edvardsen, Tor Inge Tønnessen, Erik Fosse, Halfdan Ihlen. National Hospital, Oslo, Norway

Background: Myocardial strain Doppler is a new method in assessment of regional ventricular function, reflecting changes of myocardial segment length. The capability of the method to detect regional left ventricular (LV) ischemia was assessed during off-pump coronary bypass surgery offering an experimental study design in humans.

Methods: Myocardial strain Doppler recordings were made by transesophageal echocardiography in seven patients receiving left internal mammary artery graft to left anterior descending coronary artery (LAD) necessitating transient LAD occlusion. Four-chamber views were recorded before and at five minutes of LAD occlusion, and five minutes after completed anastomosis. Invasive hemodynamic measurements were performed simultaneously.

Results: Peak systolic strain during LAD occlusion changed $-14.2 \pm 5.4\%$ (mean \pm SD) to $-0.1 \pm 11.8\%$ in the mid intraventricular septum ($p < 0.05$) and from $-3.3 \pm 13.2\%$ to $11.6 \pm 7.0\%$ in the apical septum ($p < 0.05$). No significant changes occurred in the LV lateral wall. Septal strain returned to baseline levels after terminated occlusion.



ST segment changes in ECG were observed during occlusion in three pati-

ents and left bundle branch block in one. There were no concomitant changes of heart rate, stroke volume, pulmonary wedge pressure or systemic artery pressure.

Conclusion: The changes in strain during LAD occlusion reflect systolic lengthening or reduced systolic shortening in segments supplied by LAD, thus detecting myocardial ischemia even without any hemodynamic changes.

Quantitation of Valvular Regurgitation With Proximal Flow Confinement: In Vitro Studies Using a New On-Board 3D Color Doppler Acquisition and Reconstruction Method

Tamara Y. Chang, Xiaokui Li, Timothy Irvine, Mushtaq Hussain, David J. Sahn. Oregon Health Sciences University, Portland, OR, USA. GE/VingMed, Horten, Norway

Background: We evaluated 3 methods for the quantitation of confined flow convergence region (FCR), such as might occur in moderate aortic regurgitation by imaging an in vitro model: a standard hemispheric FCR (HS) method; a 2D segment of a sphere (SS) method [surface area = πp^2 where p is the chord from the zenith of the SS to the circumference at the base]; and a new "on-board" digital 3D FCR method (3D).

Method: 8 flow states with pulsatile stroke volumes (5-50 ml) were studied across each of 3 orifices (circular, oval and triangular, 0.24 cm² each) surrounded by a tapered 1.5 cm diameter tube to produce confinement of proximal flow. Imaging was performed using a 5 MHz probe and a VingMed System 5 ultrasound system (55 cm/sec Nyquist) with a new on-board 3D acquisition, reconstruction and review feature which incorporates both structural and color Doppler data into the 3D dataset. After a 180° probe rotation, the program allo-

wed for direct 3D FCR surface area measurement. For each method, regurgitant stroke volume (RSV) was calculated using the maximum color Doppler FCR surface area combined with the ratio of the CW Doppler velocity-time integral/peak velocity and compared to RSV by ultrasonic flow meter.

Results: All 3 methods correlated well with actual RSVs. The 3D PISA method ($r = 0.93$, mean difference = $0.03 \text{ ml} \pm 1.54$) was superior to both 2D methods for the calculation of RSV, though SS ($r = 0.90$, mean difference = $3.36 \text{ ml} \pm 2.43$) was significantly better ($p < 0.01$) than HS ($r = 0.88$, mean difference = $14.5 \text{ ml} \pm 6.36$).

Conclusion: This new digital on-board 3D acquisition and reconstruction capability for structure and flow on board a clinical ultrasound system should facilitate the applicability of 3D FC flow quantification.

Oral Folic Acid Treatment Improves Endothelial Function in Patients With Hyperhomocysteinemia

T. Holm, K. Holven, P. Aukrust, B. Christensen, F. Brosstad, A.K. Andreassen, L. Ose, L. Gullestad, J. Kjekshus, M.S. Nenseter. Department of Cardiology, Lipid Clinic, Research Institute for Internal Medicine and MSD Cardiovascular Research Center, Rikshospitalet, University of Oslo, Norway

Elevated plasma concentration of total-homocysteine (t-Hcy) is an independent risk factor for cardiovascular diseases associated with impaired endothelial function. The mechanisms by which t-Hcy modulates cardiovascular function are at the present largely unknown. The aim of the study was to examine whether folic acid supplementation improve endothelial function in subjects with hyperhomocysteinemia.

Methods: Endothelial function was determined in 22 subjects with hyperho-

homocysteinemia (range 10.0-52.6 $\mu\text{mol/l}$) by both forearm laser Doppler perfusion measurements in the skin microcirculation [vasodilatory responses to acetylcholine (Ach) (endothelium-dependent) and sodium nitroprusside (SNP) (endothelium-independent)], and by total forearm reactive hyperemic blood flow response [strain-gauge venous occlusion pletysmography technique], before and after 6 weeks of folic acid supplementation (5 mg/d first week; 1 mg/d following 5 weeks). Biochemical markers of endothelial function were determined by ELISA in venous blood samples [von Willebrand factor (vWF), plasma NO₂- and NO₃- (NO) and big-endothelin (B-ET)].

Results: Folic acid treatment reduced serum concentrations of t-Hcy by 44% [from 21.3 (range 10.0-52.6) to 9.7 (range 7 to 13) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$]. Microvascular vasodilatory responses to Ach increased 20% (range -56-440%, $P < 0.05$), while the response to SNP remained unchanged. By strain-gauge pletysmography technique, peak reactive hyperemia and postocclusive t/2 recovery time increased by 23% (range -40-82%, $P < 0.05$) and 18% (range -23-116%, $P < 0.01$), respectively. Plasma concentrations of NO increased from 12.1 $\mu\text{mol/L}$ (range 4.4-41.8 $\mu\text{mol/L}$) to 18.0 $\mu\text{mol/L}$ (range 5.4-39.2 $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$) and vWF decreased from 84% (range 44 to 198%) to 67% (range 23-195%, $P < 0.05$). No significant changes occurred in B-ET concentration.

Conclusion: Oral folic acid treatment reduces plasma t-Hcy and concomitantly improves endothelial function in patients with hyperhomocysteinemia. Our findings suggest that t-Hcy at least partly induce its atherogenic effect by depressing endothelial function and that this effect is reversed by folic acid supplementation.

Effect of Immunomodulating Therapy With Intravenous Immunglobulin in Chronic Heart Failure

Lays Gullestad, Halvdan Aass, Jan Fjeld, Halvdan Ihlen, Svein Simonsen, John Kjekshus, Sigurd Nitter Hauge, Thor Ueland, Stig S. Frøland, Pal Aukrust. Rikshospitalet, Oslo, Norway

Background: Immunologic and inflammatory responses appear to play a pathogenic role in the development of CHF. We and others have previously demonstrated downregulatory effects of intravenous immunglobulin (IVIG) on various inflammatory and immunologic parameters with relevance for CHF. We therefore examined the effect of long-term treatment with IVIG on functional capacity and cardiac performance in patients with CHF.

Methods: 41 patients (mean age 60 ± 9 years) with chronic symptomatic CHF and left ventricular ejection fraction (LV-EF $< 40\%$), 23 with coronary artery disease (CAD) and 16 with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM), already optimally treated (93% ACE-inhibitors, 76% β -blocker) were randomized between IVIG (0.4 mg/kg i.v. as a daily infusion for 5 days and thereafter as one infusion each month) or placebo in a double-blind trial lasting for 6 months. Efficiency parameters were examined at baseline and end of study.

Results: (i) LV-EF increased from 26 ± 2 to $31 \pm 3\%$ during IVIG ($p < 0.01$) while remaining unchanged in the placebo group (28 ± 2 to $29 \pm 2\%$, ns). (ii). The beneficial effect on LV-EF in the IVIG group was most marked in those with CAD and in those with LV-EF $> 15\%$ at baseline. (iii) IVIG also increased the peak VO₂ ($p = 0.06$) and significantly decreased pulmonary capillary wedge pressure ($p < 0.03$), while no such effects were seen in the placebo group.

(iv) Both in the placebo group ($p < 0.05$) and particularly in the IVIG group ($p < 0.008$), there was a significant improvement in clinical performance as evaluated by NYHA classification. (v) In the IVIG group there was a ~35% reduction in plasma pro-ANF levels ($p < 0.003$), while no change was seen in the placebo group.

Conclusions: In patients with moderate to severe CHF on optimal cardiovascular treatment regimens, immunomodulating therapy with IVIG resulted in increased functional capacity, cardiac performance and hemodynamic variables. Our findings underscore a potential for immunomodulating therapy in such patients, and larger studies examining the effect of IVIG or other immunomodulating agents in CHF patients including the effect on mortality, are warranted.

172 Omega-3 Fatty Acids Improve Blood Pressure Control in Hypertensive Heart Transplant Recipients

T. Holm, A.K. Andreassen, P. Aukrust, O. Geiran, J. Kjekshus, S. Simonsen, L. Gullestad. Departments of Cardiology and Surgery, and Research Institute for Internal Medicine, Rikshospitalet, University of Oslo, Norway

Hypertension is common in cyclosporine treated heart transplant recipients (HTx) and optimal control may be difficult to achieve. Omega-3 fatty acids may reduce blood pressure in cyclosporine treated HTx. The aim of the present study was to investigate if omega-3 fatty acids reduce blood pressure (BP) in already hypertensive long time survivors of heart transplantation.

Methods: In a double blind fashion, 46 clinically stable hypertensive HTx (44 males, age 58 ± 1 , mean \pm SEM), 6 (range 1-12) years after transplantation, were randomized to receive either 4 g of om-

ega-3 fatty acids daily or placebo for one year. Compliance was ascertained by determination of serum phospholipid acids. Cyclosporine, prednisolon and azathioprin were used for immunosuppression, and 37 patients received other antihypertensive medication. Ambulatory 24 hour BP monitoring was performed first prior to randomization and at the end of the study. Hypertension was defined as mean 24 hour BP above either systolic 139 mmHg or diastolic 87 mmHg.

Results: The two groups had comparable demographic characteristics, and blood levels of ciclosporine did not at any point differ between groups. None had any signs of allograft rejection during the study period. After 12 months, systolic BP increased 8 ± 3 mmHg ($P < 0.05$) in the placebo group, while no increase (0 ± 2 mmHg) was recorded in the treatment group. No significant change in diastolic BP were found in either two groups. Plasma creatinine increased from 121 ± 6 to 132 ± 5 mmol/l ($P = 0.01$) and glomerular filtration rate (GFR) decreased 74 ± 5 to 68 ± 4 ml/min ($p < 0.05$) in the placebo group while no significant change in these parameters were seen in the omega-3 group.

Conclusion: Daily administration of omega-3 fatty acids may improve BP control in already hypertensive HTx. Preservation of kidney function may contribute to the antihypertensive effect of omega-3 fatty acids.

Effect of Metoprolol CR/XL on Time in Hospital and Time Alive Outside Hospital: The MERIT-HF Study

John Kjekshus, Björn Fagerberg. On behalf of the MERIT-HF Study Group; Oslo University, Oslo, Norway, Göteborg University, Göteborg, Sweden

In the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) 3 991 patients with chronic heart failure in NYHA functional class II-IV and ejection fraction > 0.40 stabilized with optimal therapy were enrolled in a double-blind randomized study. Randomization was preceded by a two-week single-blind placebo run-in period. The study medication was up-titrated during 6-8 weeks starting with 12.5 mg (NYHA III-IV) or 25 mg once daily (NYHA II). The target dose was 200 mg once daily. Analysis was by intention-to-treat. The mean follow-up time was 1 year.

Altogether 581 patients (29.2%) randomized to metoprolol CR/XL were hospitalized at least once (any cause), the corresponding figure in the placebo group was 668 (33.4%) (risk reduction 18%; $p = 0.0043$). The corresponding figures for hospitalization due to worsening heart failure was 200 patients (10.1%) and 294 (14.1%), respectively (risk reduction 35%; $p < 0.00001$). The total number of hospitalizations in the metoprolol CR/XL group (all cause) was 1 021 compared with 1 149 in the placebo group ($p = 0.0050$). Corresponding figures for worsening heart failure was 317 vs 451 ($p < 0.00001$). Patients randomized to metoprolol CR/XL spent a total of 10 172 days in hospital (any cause) and patients randomized to placebo a total 12 262 days ($p = 0.0042$). Corresponding figures for days in hospital for worsening heart failure was 3 401 vs 5 303 days, respectively ($p < 0.00001$). The mean duration of hospitalization for worsening heart failure was 39% shorter on metoprolol CR/XL as compared with placebo ($p < 0.00001$). To account for the improved survival on metoprolol CR/XL (145 vs 217 deaths, $p = 0.0062$ adjusted $p = 0.00009$ nominal) the number of days spent alive outside hospital was also calculated. Patients randomized

to metoprolol CR/XL spent more time alive outside hospital compared with patients randomized to placebo ($p = 0.0002$).

In patients with symptoms of heart failure and decreased ejection fraction treatment with metoprolol CR/XL decreased the need for hospitalization for worsening heart failure, and also decreased the mean number of days spent in hospital for worsening heart failure. This improvement in the patients' condition has important implications for health economics related to this costly disease.

Myocardial Dysregulation of Chemokines and Their Receptors in Human End-Stage Heart Failure

Jan K. Damas, Hans G. Eiken, Erik Øie, Vigdis Bjerkeli, Arne Yndestad, Thor Ueland, Geir Christensen, Theis Tønnessen, Havard Attramadal, Odd R. Geiran, Halfdan Aass, Svein Simonsen, Stig S. Frøland, Lars Gullestad, Pal Aukrust. The National Hospital, University of Oslo, Oslo, Norway

Background: Persistent immune activation has recently been implicated in the pathogenesis of congestive heart failure (CHF). Chemokines are essential for the recruitment and activation of leukocytes from the circulation into inflamed tissue, and recent studies suggest that chemokines also may be important mediators of several other biological processes such as collagen turnover, angiogenesis and apoptosis. We have hypothesized a pathogenic role for chemokines in the development of CHF, and in the present study we examined the myocardial gene expression and cellular localization of chemokines and their corresponding receptors in human end-stage heart failure.

Methods: We examined mRNA levels of 23 different chemokine and chemokine receptor genes in explanted hearts from 10 patients with end-stage heart

failure (all chambers) and in 10 organ donors (left ventricle [n = 4] and atrium [n = 6]) using RNase protection assays. By immunohistochemical techniques we examined the localization of the chemokines and chemokine receptors with the highest mRNA expression.

Results: Several findings were revealed: (i) 8 chemokine and 9 chemokine receptor genes were expressed in both chronic failing and nonfailing myocardium. (ii) Particular high mRNA levels were found for monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, interleukin (IL)-8 and the chemokine receptor, CXCR4 in both chronic failing and nonfailing myocardium. (iii) In the chronic failing myocardium left atria expressed elevated chemokine mRNA levels compared to left ventricles ($p < 0.001$). (iv) Chronic failing left ventricles and left atria expressed decreased chemokine (e.g., MCP-1, $p < 0.01$) and increased chemokine receptor (e.g., CXCR4, $p < 0.01$) mRNA levels compared to corresponding chambers in the nonfailing hearts. (v) The chemokines MCP-1 and IL-8 and the chemokine receptor CXCR4 were immunolocalized to the cardiomyocytes.

Conclusion: This first demonstration of myocardial chemokine and chemokine receptor expression may point to family of previously unrecognized mediators present in the human myocardium, possibly involved in the pathogenesis of CHF.

Parallel Cardiac and Renal End-Organ Damage in Hypertensive Patients With ECG Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study

Kristian Wachtell, Vittorio Palmieri, Michael H. Olsen, Jonathan N. Bella, Tapio Aalto, Björn Dahlöf, Eva Gerds, Knut Borch-Johnsen, Jens Rokkedal, Hans Ibsen, Richard B. Devereux. Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark. The New York

Hospital-Cornell Medical Center, NY, USA

Background: Left ventricular (LV) geometric abnormalities and microalbuminuria (MIC) predict increased cardiovascular morbidity and mortality. However, the relation between LV geometric patterns and markers of renal glomerular damage has not been evaluated in a large hypertensive population with electrocardiographic (ECG) LV hypertrophy (LVH).

Methods: Echocardiograms were obtained after 14 days placebo treatment in 833 patients with stage I-III hypertension and ECG-LVH. MIC was evaluated by u-albumin/creatinine ratio (UACR). MIC was defined as UACR > 3.5 g/mol and macroalbuminuria (MAC) as UACR > 35 g/mol.

Results: Mean age was 66 ± 7 years, 42% were women and 19% had normal LV geometry, 11% had concentric remodeling, 47% had eccentric hypertrophy and 23% had concentric hypertrophy. Patients with abnormal LV geometry had significantly higher prevalence of MIC (25 vs. 9%, $p < 0.001$) and MAC (6 vs. 0%, $p < 0.001$) as compared to patients with normal geometry. In univariate analyses, UACR correlated positively to LV mass ($r = 0.21$) systolic blood pressure (SBP) ($r = 0.22$) and age ($r = 0.14$), all $p < 0.001$. Patients with MIC were older ($p < 0.01$), had higher SBP ($p < 0.001$), higher LV mass ($p < 0.001$), lower endocardial ($p < 0.05$) and lower midwall shortening ($p < 0.01$) and higher prevalence of diabetes ($p < 0.001$) as compared to patients with normal UACR. Multiple regression analysis showed that MIC was associated with higher LV mass ($\beta = 0.180$, $p < 0.001$), older age ($\beta = 0.101$, $p < 0.05$), higher SBP ($\beta = 0.079$, $p < 0.05$) and presence of diabetes ($\beta = 0.246$, $p < 0.001$).

Conclusion: Hypertensive patients with ECG-LVH and abnormal LV geometry on echocardiography have high pre-

valences of MIC and MAC. LV mass is associated with MIC independent of other known renal risk factors related to impaired glomerular permeability suggesting parallel cardiac and renal end-organ damage.

In Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy Inappropriately High Left Ventricular Mass Identifies a High Risk Phenotype: The LIFE Study

Vittorio Palmieri, Jonathan N. Bella, Kristian Wachtell, Eva Gerds, Vasilios Papademetriou, Markku S. Nieminen, Bjorn Dahlöf, Richard B. Devereux. Weill Medical College of Cornell University, New York, N.Y., USA, Copenhagen County University Hospital, Glostrup, Denmark

Background: Left ventricular (LV) hypertrophy (H) is both an adaptation to increased hemodynamic load and an independent cardiovascular risk factor.

Methods: To explore whether LVH that is inappropriate (I) in relation to hemodynamic needs is associated with more severe cardiovascular abnormalities than LVH that is adequate (A) for hemodynamic load, we used an equation developed in 393 apparently healthy adults to predict LV mass adequate for gender, height^{2.7} (ideal body size) and stroke work (hemodynamic load). Observed echo LV mass was divided by predicted LV mass to obtain the percent of predicted LV mass (%PLVM) in 685 hypertensive subjects with echo LVH (LV mass > 49.2 in men or > 46.7 g/m^{2.7} women, aged 67 ± 7) enrolled in the LIFE study (JNC-V stage I-III hypertension and LVH by Cornell voltage duration or Sokolow Lyon criteria). %PLVM > 128% (95th %ile of %PLVM distribution in reference subjects) distinguished I-LVH from A-LVH.

Results: Mean age (both 67 years, p = ns) or proportion of women (43 vs 51%, p = 0.06) did not differ between I-LVH (n: 380, 60%) and A-LVH (n: 257, 40%). Patients with I-LVH had lower systolic and diastolic BP (168/94 mmHg) than those with A-LVH (184/97 mmHg, both p < 0.001), but higher body mass index (28.3 vs 27.3, p < 0.01) and higher LV mass even accounting for impact of obesity (131 vs 121 g/m², p < 0.001). I-LVH was also associated with lower ejection fraction (58 vs 63% in A-LVH), lower stress-corrected midwall shortening (92 vs 102% of predicted for stress), lower cardiac index (2.6 vs 3.1 l/min/m²), and higher total peripheral resistance (3818 vs 3428 dynes*sec*cm²*m²) (all p < 0.001).

Conclusions: Among hypertensive patients with ECG and echo LVH, those with inappropriate LV mass had lower LV systolic function and cardiac pump function and higher peripheral resistance, suggesting that I-LVH represents an especially high cardiovascular risk phenotype.

Inappropriate Left Ventricular Mass is Associated With High Cardiovascular Risk Profile in Hypertensive Subjects: The LIFE Study

Vittorio Palmieri, Kristian Wachtell, Jonathan N. Bella, Eva Gerds, Vasilios Papademetriou, Markku S. Nieminen, Mary Paranas, Bjorn Dahlöf, Richard B. Devereux. Weill Medical College of Cornell University, New York, N.Y., USA, Copenhagen County University Hospital, Glostrup, Denmark

Background: In normal adults, gender (G), hemodynamic load and height^{2.7} (ideal body size) are determinants of left ventricular (LV) mass (M). LVM exceeding predicted values for G, body size and hemodynamic load is termed inappropriate (I) LVM. Cardiovascular risk

profile associated with ILVM is incompletely described.

Methods: We used an equation developed in 393 apparently healthy adults to predict LVM adequate (A) for G, height^{2.7} and stroke work (hemodynamic load to predict LVM in 811 hypertensive subjects (HYP) enrolled in the LIFE study (JNC-V stage I-III and LV hypertrophy (H) by Cornell voltage duration or Sokolow Lyon criteria), without significant valve diseases. Percent of predicted LVM (%PLVM) was derived dividing observed by predicted LVM. %PLVM > 128% (95th %ile of %PLVM in reference subjects) discriminated I from A LVM.

Results: Age (66 vs 67 yrs/old, $p = ns$), and proportion of women (41 vs 45%, $p = ns$) were similar in HYP with I-LVM or A-LVM. Obese were 17% and overweight 31% of HYP with I-LVM, compared to 9% and 26% in HYP with A-LVM ($p < 0.001$). Prevalences of diabetes (DM), coronary disease (CAD) and angina were higher within I-LVM than A-LVM (12 vs 8%, 16 vs 9%, and 10.8 vs 5.3%, all $p < 0.04$). 92% of HYP with I-LVM had echo-LVH vs 58% in those with A-LVM ($p < 0.001$). I-LVM was associated with low ejection fraction (EF < 54%) or low stress-corrected midwall shortening (< 89.2%) adjusting for age, G, diastolic BP, CAD, DM (adjusted OR: 3.4 and 4.8, $p < 0.001$). Creatinine was higher in HYP with I-LVM than A-LVM (1.03 vs 0.99 mg/dl, $p < 0.05$) while total cholesterol/HDL-cholesterol ratio did not differ (4.3 vs 4.1, $p = 0.1$). Prevalence of microalbuminuria (urinary albumin/creatinine 30-300 mg/g) was higher in I-LVM than A-LVM (26.2 vs 19.3%, $p < 0.05$).

Conclusion: In HYP with ECG-LVH, inappropriate LVM was associated with higher prevalence of DM, obesity, echo-LVH, CAD, LV systolic dysfunction and renal dysfunction.

Change in Diastolic Left Ventricular Function After One Year of Antihypertensive Treatment: The LIFE Study

Kristian Wachtell, Jonathan N. Bella, Jens Rokkedal, Vasilios Papademetriou, Björn Dahlöf, Tapio Aalto, Eva Gerds, Richard B. Devereux. Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark, The New York Hospital-Cornell Medical Center, New York, USA

Background: We have previously reported that patients with left ventricular (LV) hypertrophy (LVH) have impaired diastolic function and that this was associated with LVH. It remains unclear what impact antihypertensive treatment and LV mass reduction have on the prevalence of LV diastolic function.

Methods: Doppler echocardiograms were recorded at baseline in unmedicated patients with stage I-III hypertension and LVH determined by ECG (Cornell voltage duration $> 2,440 \text{ mm} \times \text{msec}$ or Sokolow Lyon: $\text{SV1} + \text{RV5/RV6} < 38 \text{ mm}$) after 14 days of placebo treatment; follow-up echocardiograms were done after 1 year of blinded treatment with either losartan or atenolol, and in some cases supplemented with thiazide and calcium antagonist in order to reach target blood pressures (BP) of 140/90 mmHg.

Results: In 711 patients needed diastolic measurements, systolic BP (SBP) was reduced from on average 174 ± 21 to $150 \pm 20 \text{ mmHg}$, diastolic BP (DBP) from 95 ± 11 to $84 \pm 10 \text{ mmHg}$. LV mass was reduced from 234 ± 56 to $207 \pm 50 \text{ g}$ (all $p < 0.001$). Decrease in isovolumetric relaxation time was related to reduction in LV mass ($r = 0.165$) and relative wall thickness (RWT) ($r = 0.154$, both $p < 0.001$), but was not related to the decrease in either SBP or DBP (NS). Decrease in RWT, SBP and DBP did correlate to increased E/A-ratio, whereas LV

mass changes did not (NS). Normal LV filling increased from 15 to 26%, abnormal relaxation decreased from 67 to 57%, pseudonormalization from 10 to 5% and restrictive filling pattern remained at 4%. However, most patients retained some of abnormal mitral flow pattern. Ten percent had normal mitral valve flow pattern at baseline but developed abnormal mitral flow pattern and only 20% changed from abnormal to normal mitral flow pattern after one year of antihypertensive treatment.

Conclusion: Twelve percent LV mass reduction through antihypertensive therapy normalizes LV filling parameters in 20% of patients, while 10% develop LV filling abnormalities and 69% remain unchanged. One year of treatment might not be long enough time to normalize LV diastolic filling in majority of patients.

Differences in Physical Performance in Right Atrium to Right Ventricular Conduit as Compared to Right Atrium to Pulmonary Artery Connection in Adult Patients With Modified Fontan Procedure

Per Morten Fredriksen, Judith Therrien, Gruschen Veldtman, Mohammed Ali Warsi, Peter Liu, Gary Webb. University of Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults, Toronto, Ontario, Canada

Background: Right atrium to right ventricular conduit (RA-RV) has been used in the modified Fontan procedure in order to use the systemic right ventricle providing blood flow to the lungs. Currently, no data regarding physical performance in patients with RA-RV conduit compared to patients with right atrium to pulmonary artery connection (RA-PA) have been published.

Methods: A study of 54 patients with a modified Fontan procedure was conducted using the cardiopulmonary database at the University of Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults. 39 patients with RA-PA connection (mean age surgery 20.0 years, SD 8.7 and age at test 27.4 years, SD 7.7) and 15 patients with RA-RV conduit (mean age at surgery 15.5 years, SD 6.3 and mean age at test 27.9, SD 5.6) were analyzed for maximal oxygen uptake, maximal heart rate, maximal ventilation and systolic blood pressure. Mean values for these two groups were compared using the t-test.

Results: No significant differences between the two groups were detected for any variables.

Conclusion: Regarding the physical performance, the theoretical benefits of including the right ventricle in Fontan circulation do not find support in our present study.



*En nevrotiker vet at to og to er fire,
og det uroer ham sterkt.*

Thomas Chr. Wyller



*Det er med andre ord ikke bakterier som forårsaker
sykdom, men snarere deres indre natur; deres vitale kraft.*

Thorbjørn Jagland

Samarbeidsmøte: Cardiovascular Pharmacology, St. Mary's Hospital, Imperial College, London og Vestfold Sentralsykehus, Tønsberg.

London 31/3 – 2000

Referent Jan Erik Otterstad, Vestfold Sentralsykehus

Med de nye regler fra Legemiddelindustriens Forening in mente, kan det være av interesse for Hjerterforum's lesere å bringe et referat fra dette møtet, som kanskje kan være noe å bygge på i fremtiden. Det dreier seg her om et nært, faglig/vitenskapelig samarbeid mellom de to kliniske avdelinger: Clinical Pharmacology, St. Mary's Hospital, London og Hjerteseksjonen, Vestfold Sentralsykehus. Programmet er gjengitt i sin helhet på neste side.

Bakgrunnen for møtet er et mangeårig samarbeid mellom undertegnede og Simon Thom, Neil Poulter og Peter Sever ved St. Mary's.

Nytt fra VSS

Hjerterehabilitering i Tønsberg

For tiden holder vi på med å evaluere effekten av et nylig opprettet hjerterehabiliteringssenter i Tønsberg. Dette er lagt opp som en kontrollert randomisert studie av effekten på den totale koronare risikoprofil hos pasienter med koronarsykdom. Behandlingsgruppen (n=97) gjennomgår et omfattende program som skal påvirke livsstilen i gunstig retning – det omfatter strukturert fysisk trening, diettveiledning, røykestopp og hjelp til mestring av en ny livssituasjon. Den rando-

miserte kontrollgruppen (n=100) får den medisinske og ikke-medisinske intervensjon som er rutine hos deres allmennpraktiserende leger / medisinske poliklinikker i Vestfold Fylke. Oppfølgingstiden er 2 år. I Styringsgruppen sitter bl.a. Simon Thom, Ingar Holme, Ullevål Sykehus, Erik Hexeberg, Rikshospitalet, Sigurd Nitter-Hauge, Rikshospitalet og undertegnede. Dr. Lisbeth Sommervold er forskningsstipendiat og ansvarlig for den daglige kliniske drift, mens sykepleier Torill Holthe er administrativ leder av Senteret i nært samarbeid med sykepleier Torill Liodden. Fysioterapeut Kari Peersen tar seg av treningen inkl. innsamling av treningsdagbøker, og ernæringsfysiolog Line Johnson står for diettveiledningen i behandlingsgruppen.

Sekundære endepunkter i studien er bl.a. livskvalitet, venstre ventrikkelfunksjon (ekko), fysisk kapasitet (maks. ergometersykel belastningstest), endotel dysfunksjon markører (samarbeid med Harald Arnesen og Ingebjørg Seljeflot, Ullevål Sykehus), kardiovaskulær morbiditet, medisinsk behandling og en helseøkonomisk cost-benefit analyse.

Bidragstyttere har vært Den Norske Stat, Vestfold Fylke og Bristol Myers-Squibb, som også ga støtte til å holde dette møtet i London.

Etter denne korte innledningen presenterte henholdsvis Gisle Frøland, Line Johnson, Torill Liodden og Kari Peersen status på en utmerket måte og til våre engelske venners fulle tilfredshet. I alt 197 pasienter er randomisert, alle er fulgt opp med omfattende 6 mnd. kontroll og ca. 60 pasienter har avsluttet studien med en omfattende kontroll etter 24 mnd. En i hver gruppe er død og to i behandlingsgruppen trakk seg umiddelbart etter randomisering. Ellers har compliance i behandlingsgruppen generelt sett vært på over 90% for fremmøte til kontroller, gruppesamtaler, trening og diettveiledning. De fleste trener fortsatt over 5 ganger i uken, diettresultatene m.h. på fettinntak og sammensetning av mettet/umettet fett samt inntak av fisk, frukt og grønnsaker er meget lovende etter 6 mnd. Ikke alle har klart å slutte å røyke så langt, men også her har vi lovende resultater. For denne kombinerte livsstilsintervensjon har man innført begrepet "Hjerteskolene i Tønsberg", som baserer seg på undervisning / påvirkning individuelt og i grupper.

Ingar Holme redegjorde for hvordan de to grupper skal sammenlignes statistisk. Før han slapp til, hadde vår gamle venn, professor Ian Ford (en av de hovedansvarlige for WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study), University of Glasgow, redegjort for nye data fra de ca. 80 000 som ble vurdert for inklusjon i WOSCOPS. Blant disse hadde over 7000 etablert koronarsykdom, og de har nå vært fulgt opp i over 8 år. Ian Ford er villig til å plote inn mønsteret av risikofaktorer før og etter oppfølging i begge gruppene i vår studie og se på den totale risikoprofil i forhold til hva som skjedde med skottene som hadde koronarsykdom. I sin redegjørelse foreslo Ingar Holme at vi kunne bruke lignende data fra Statens Helseundersøkelser, hvor de har fulgt opp over 2500 nordmenn med etablert koronarsykdom

i et tilsvarende tidsrom. Man kan da evaluere risikoprofilen i vår studie før og etter intervensjon i relasjon til risikofaktorenes betydning i det norske materialet. Videre har man her en god anledning til å se om den prognostiske betydning av risikofaktorene i den skotske populasjon er den samme som hos de norske med koronarsykdom.

Anita Schumacher har undersøkt en kontrollgruppe på 197 friske personer med tilsvarende alder, kjønnsfordeling og utdanningsnivå som koronarpasientene i vår studie. Alle har vært gjennom en maksimal belastningstest for å utelukke tegn på asymptomatisk koronarsykdom. Hun har sett på titer mot chlamydia pneumoniae og konsentrasjonen av markører for endothel dysfunksjon i de to grupper ved randomisering. Hittil har hun påvist en del interessante funn for endothelmarkørene. Dette skal nå bearbeides nærmere, og bl.a. presenteres ved den europeiske atherosklerosekongress i Stockholm i juni i år.

Leverem studien

Til slutt presenterte undertegnede en del preliminnære resultater fra LEVEREM-studien (Left ventricular remodelling) som har pågått ved 32 norske sykehus i perioden 1995-99. Dataene er nå for det meste bearbeidet, og funnene ved inklusjon 2-7 dager etter hjerteinfarkt er allerede publisert i TDNLF 1999; 119; 2802. LEVEREM-studien vil bli omtalt i sin helhet ved årets Holmenmøte.

Nytt fra St. Mary's

Etter lunsj og en interessant omvisning i ikke alt for imponerende lokaler, var det St. Mary's tur til å informere som sin forskningsvirksomhet.

Retinafotografering

De har i flere år arbeidet med å studere fotografier av karene i retina og relatere funnene til prognose og effekt av inter-

vensjon, fortrinnsvis i forbindelse med blodtrykksbehandling. Dean Barrat holdt et flott foredrag om hvordan han computerbehandler fotografier av arterier og vener i retina. Spesielt går dette på å måle diametre og vurdere vinklene der arteriene grener seg. Dette programmet vil de bruke på retinafotografier fra Framinghamstudien fra flere år tilbake for å vurdere hvilken prognostisk betydning de kan ha i den populasjonen. Der kan man jo få alle mulige hendelser og i tillegg korrigere for andre risikofaktorer i utgangspunktet. Inntrykket var at de kunne få eksakte og reproduserbare målinger med dette programmet. Neil Chapman gikk videre inn på hva man kunne få ut av slike fotografier i klinikken. Det tydelig at man har visse problemer med å relatere betydningen av funn i såvidt småkalibrede arterier til atherosklerose i de større arterier.

182 Vevsdoppler ved AKS

Balwinder Wasan holdt en gjennomgang av bruken av vevs-Doppler ved akutt koronarsyndrom, men de hadde ikke kommet i gang med noen konkret studie som hadde gitt resultater. Metoden kan være verdifull, men dette gjenstår å vise i klinikken, og der er fortsatt metodologiske problemer.

ASCOT

Neil Poulter fortalte om ASCOT-studien /Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) hvor de vil sammenligne "tradisjonell" (1. Beta-blokker, 2. Diuretika, 3. Doxazocin slow release (SR)) med "moderne" (1. Kalsiumblokker, 2. ACE-hemmer, 3. Doxazocin SR) blodtrykksbehandling. Pasienter med kolesterol < 6.5 mol/l skulle enten settes på atorvastatin 10 mg dgl. eller placebo i et såkalt "faktorielt" design. Målet var å få blodtrykket ned til < 140/90 mmHg (< 130/86 hos diabetikere) ved bruk av kombinasjonsbehandling som skissert. I tillegg ville

man se på nytten av enkel kolesterolsenkende behandling ved såkalt "normalt" kolesterolnivå.

Man har nå randomisert ca. 18000 pasienter i UK og i Sverige og regner med å avslutte inklusjonen i mai i år. St. Mary's er koordinerende senter i UK og Universitetet i Göteborg er senter i Sverige (Björn Dahlöf). Et problem er åpenbart at man har fått senket blodtrykket bedre i UK enn i Sverige. En av årsakene kan være at de engelske sentre er sykehusbasert, mens svenskene har basert seg på 900 allmennpraktikere. Uansett er målet å se om den "moderne" behandling er bedre enn den "tradisjonelle" ved siden av å belyse tilleggseffekten av kolesterolreduksjon hos de med "normal" kolesterol. De med kolesterol = 6.5 mol/l skal behandles i henhold til det som den ansvarlige lege for pasienten finner indisert.

Den siste delen var viet forskning på perifere arterier, fortrinnsvis karotider. Dean Barratt viste noen nydelige 3-dimensjonale konstruksjoner basert på 2-dimensjonale tverrsnitt av carotis communis og interna/externa. Da disse strukturer holder seg langt roligere enn hjertet, tar det bare et par minutter å fremstille det 3-dimensjonale bildet. De kunne både måle veggtykkelsen og kvantitere atherosklerotiske plaques. Sammenholdt med doppler-målinger av flow håpet de å komme lengre enn før i å bedømme karotissirkulasjon, morfologi m.h. på prognose og intervensjon. Bl.a. vil slike registreringer inngå som en substudie i ASCOT.

Til slutt omtalte de en helt ny modell som kunne måle forover- og bakoverstrøm i carotis. Der blodstrømmen deles til interna og externa blir det tilbakeflow, og dette kunne de måle ved hjelp av Doppler og non-invasiv trykkregistrering. Bl.a. holdt de på med å kartlegge verdien av målingene ved varierende

grader av nyrearteriestenose, systolisk vs. diastolisk hjertesvikt.

Dermed var en lang dag slutt og begge parter synes de hadde fått et stort utbytte. Om kvelden var det full engelsk / norsk "forbrødring" i en hyggelig ramme.

Slike møter kan kanskje representere noe nytt og verdifullt innen den faglige utvikling innen kardiologi her i landet. Med de restriksjoner som nå er pålagt utenlandsreiser, kan dette være vei-

en å gå. Poenget er å etablere kontakt mellom ett eller flere sykehus i de respektive land man ønsker å samarbeide med og i tillegg få økonomisk støtte til å gjennomføre slike møter.

Vi var alle enige om å forsøke å gjennta konseptet neste år, og da med Oslo som møtested. Samarbeidspartnerne vil da foruten Tønsberg og St. Mary's, forhåpentlig være Rikshospitalet (v/Sigurd Nitter-Hauge) og University of Glasgow (v/Ian Ford).

Fortsettelse fra side 186

Ut fra egne erfaringer i Tønsberg, er det klart at vi gjør for lite stresssekko. Metodene i Philadelphia virket enkle, og bildene ble gode. Så det er all grunn til å ta seg i nakken og prøve å komme i gang med dette, som ikke behøver å bli så ressurskrevende som jeg hadde trodd.

Vi bør nok også i høyere grad innføre kontrastinjeksjon i forbindelse med TEE ved spørsmål om kardiale emboliskilder.

"Eye-ball" estimering av en ejsjonsfraksjon er jeg foreløpig ikke tilhenger av. Men det kunne vært interessant å gjøre en studie for å vurdere korrelasjonen mellom "eye-ball" og kvantitering ved hjelp av biplan Simpson's teknikk nå da vi har så fine maskiner med blant annet 2nd harmonics.

Philadelphia

Selve byen inneholder 1.6 millioner innbyggere, mens stor-Philadelphia kommer opp i ca. 5-6 millioner og er USA's 4. Største by. På kartet ser man at det et

svært universitetsområde inkl. sykehuse-
ne vest for sentrum.

På østsiden ligger den gamle bydelen som inneholder "Independence Hall" hvor uavhengighetserklæringen ble skrevet i 1782. Der finner man også "varslingklokken" Liberty Bell med sprekk i. I dette området oser det av gammel historie, likeltes i "Elfreth's Alley" som er en liten gatestump med autentiske bygninger fra det 18. Århundre - "the oldest continuously inhabited street in America". Dette området er avgjort verdt et besøk og påminner om at Philadelphia faktisk var den første hovedstaden i USA (1780-1790).

Andre fine saker er "Philadelphia Museum of Arts" og ikke minst jernbanestasjonen, 30th Street Station. Utenfra minner den nesten som en blanding av Akropolis og Det kgl. Norske Slott.

Philadelphia skal også ha flere gode restauranter, og selv kan jeg anbefale "Bookbinders" (seafood) i 15th Str. og Ruth Chris Steak House i S. Broad Str.

Studiebesøk ved Cardiovascular Imaging Program, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Jan Erik Otterstad, Vestfold Sentralsykehus

Generelt inntrykk – transthorakal ekko

I tiden 6-11 mars hadde jeg gleden av å se på den ekkokardiografiske virksomheten i Philadelphia, hvor avdelingen ledes av vår gamle venn Martin St. John Sutton. Han har vært instruktør og verdifull medarbeider i LEVEREM-studien (Left ventricular remodelling).

Det hele var preget av at man gjør ca. 14 000 ekkoundersøkelser i året. Før å få til et slikt volum er de avhengige av å bruke ekkoteknikere. I alt 5 maskiner gikk for fullt hele dagen og stort sett satt 6 leger og vurderte videoopptak av undersøkelsene på 3 avspillingsenheter. Beskrivelsene ble tastet inn på en datamaskin med "ferdig fabrikkerte" setninger for om det var mye, moderat eller lite av enhver tenkelig patologi. Til min overraskelse vurderte de ejsjonsfraksjonen med "eye-ball" og satte inn et tall uten å ha målt noen ting som helst. Da jeg spurte sa de at dette gikk mye fortere og at de var nødt til å gjøre det slik med 14 000 undersøkelser i året. Rent kvantitativt hadde teknikerne målt de vanlig dimensjoner på M-mode og tegnet omrisset av flowregistreringer som anga eventuelle stenoser med angivelse av maks-, mid-delgradient og arealet. En mer erfaren lege utførte vurderingen med beskrivelsen, mens en eller flere "interns" satt og så på. Når beskrivelsen var ferdig, ble den lagt ut på et intranett, hvor alle med

adgang til koden kunne lese den med det samme.

På mitt spørsmål om hvorfor de ikke gjorde flere kvantitative 2-dimensjonale målinger, svarte Martin: "It's because they're lazy" – halvveis spøkefullt.

På denne måten ble ekkoteknikerne svært gode til å gjøre transthorakale (TTE) undersøkelser, mens assistentlegene ikke fikk den helt store treningen. Teknikerne lærte opp hverandre, og flere hadde vært der i over 20 år. De hadde også kursvirksomhet, men la mest vekt på intern opplæring siden de var så mange. I prinsippet gjorde de en fullstendig undersøkelse på alle, uansett problemstilling. Dette inkluderte også epigastriale og jugulære opptak.

Et slående fenomen var at dette foregikk i kjelleretasjen uten vinduer. Da jeg fortalte at slik virksomhet var forbudt i Norge ved lov, ble de meget overrasket, selv om del innrømmet å få hodepine utover dagen.

Transøsofagus ekko (TEE)

Disse undersøkelsene ble utelukkende utført av leger, og videoopptaket ble gransket inngående av de som holdt til i "echo viewing room". Som rutine gjorde de kontrastundersøkelse av alle med problemstillingen kardial embolikilde. Dette for å påvise evt. PFO (patent foramen ovale). Selv om dette forekommer hos 5-30% av normale, mente de at funn av et stort foramen ovale bedømt ut fra

kontrastovergang og diameter, kunne ha en klinisk betydning. De brukte kontrast bestående av 8 ml saltvann, 1 ml blod og 1 ml luft. Denne ble skylt fra en 10 ml sprøyte til en annen flere ganger før injeksjon. De hadde nok ikke lukket så mange PFO, men ved residiverende "cerebral ischæmi" uten annen plausibel årsak kunne det bli aktuelt ("paraplylukning").

Stressekko

De brukte både belastningstest og dobutamin i ganske stor utstrekning. Jeg så hvordan ekkoteknikeren gjorde et raskt opptak på "loop" av et parasternalt langakse- og kortaksebilde samt et apikalt 4-kammer og 2-kammer bilde på 3-4 minutter. Deretter gikk pasienten på tredemølle til han var helt utmattet og ble umiddelbart lagt ned på benken. I venstre sideleie og med å holde pusten helt kortvarig i ekspiriet fikk ekkoteknikeren fine bilder av tilsvarende snitt inn på loop. Dette tok også bare 3-4 minutter og man kunne så avspille de to opptak fra hvert plan ved siden av hverandre via loopprogrammet. Alt gikk via selve ekkomaskinen (H-P) og man trengte ikke noen ekstern computer for å få til dette.

Tilsvarende gjorde man dette enkelt og greitt med standardisert dobutaminbelastning. Det var ikke mye hokus pokus med dette, og bildene så meget bra ut. Legene var ikke tilstede ved tredemøllebelastningen, men tok seg av dobutaminbiten, mens teknikerne gjorde alle ekkoopptakene.

Forskning

Jeg hadde gledes av å sitte sammen med Ted Plappert, sjefstekniker og meget erfaren innen kvantitative målinger, og gjøre beregninger av venstre ventrikkels volum i systole og diastole. Han representerte kjernelaboratoriet for en multisenter studie i USA hvor de så på effekten av "multisite pacing" ved hjertesvikt.

Han lærte oss i sin tid hvordan man best mulig skulle identifisere endokard, og det var viktig med en slik gjennomkjøring for å bekrefte at vi fortsatt ikke er helt på jorden i her i Norge.

De holdt også på med å studere postinfarkt remodellering hos sauer. For å få skikkelig opptak må man legge et ganske langt snitt i abdomen og Ted puttet inn proben slik at hjertet ble studert via diafragma med en vanlig TTE-probe. Opptak fra thoraksveggen eller øsofagus er helt umulige på sauer pga lungene posisjon. De har ikke kollateraler i hjertet og er lettere å hankses med enn griser.

Man påførte dem infarkt ved å klemme av LAD og laget så reperfusjon etter 1 time hos en gruppe og etter 6 timer hos en annen gruppe. Dokumentasjon av reperfusjon ble utført ved hjelp av myokardkontrast. De gjorde ekkoundersøkelser før og etter infarkt, umiddelbart etter reperfusjon og så etter 2, 4 og 12 uker. De fleste sauene ble slaktet etter 12 uker (noen etter 2,4 og 6 uker) for å få et patologisk anatomisk korrelat, mens man hadde kvantitative målinger fra videoopptak ved de respektive oppfølgingsundersøkelser. Studien var ikke ferdig, men Ted mente at hovedårsaken til remodelleringen var en utvidelse av "randsonene".

Jeg så på en ekkoundersøkelse umiddelbart etter reperfusjon og den stakkars sauen fikk ventrikkelflimmer temmelig umiddelbart (skjedde i 60% av tilfellene ved reperfusjon). Det var ikke noe nytt for teamet som rolig fortsatte sin konversasjon mens anestesilegen utførte 4-5 elektrosjokk og Ted dunket til hjertet fra diafragma så sauen holdt på å falle ned fra benken. Det gikk bra, men de hadde lært seg til å gi en kraftig dose amiodaron før reperfusjon. Ellers var det nesten ikke mulig å få gjort noe med ventrikkelflimmer hos disse sauene.

Hva kreves for å bli godkjent til å gjøre ekkokardiografi i USA?

I henhold til et skriv utarbeidet for Universitetet i Pennsylvania skal vedkommende ha arbeidet i et ekkokardiografisk laboratorium i minst et år. Da skal kandidaten ha tolket minst 750 ekko-dopp-ler undersøkelser og i tillegg ha utført 300 undersøkelser selv. Dessuten kreves tolkning av 50 stress/dobutamin ekkoundersøkelser og gjennomføring av 50 TEE (hvorav 25 polikliniske). Endelig skal kandidaten ha utført 25 kontrastekkokardiogrammer og ha beskrevet ytterligere 25.

Sjefen for ekkolaboratoriet skal gå god for at dette blir gjort og han er igjen ansvarlig ovenfor "Chief of of the Cardiovascular Division" og "Chairman of the Department of Medicine".

Som vedlikeholdsprogram kreves tolkning av minst 200 ekkoundersøkelser pr. år og at man utfører minst 25 TEE pr. år. Legg merke til at det ikke er nødvendig å utføre transthorakale undersøkelser for å beholde sin godkjenning.

Amerikanske "ekkokardiografører" er gode til å tolke videoundersøkelser og til å gjøre TEE, mens deres ferdigheter inne TTE ikke virker spesielt imponerende på papiret. Den undersøkelsen er tydeligvis teknikernes område.

Hvilke impulser har jeg med hjem?

Bruk av ekkoteknikere er en avlastning av legearbeid. Det går mye fortere å se over en ferdig video utført på en fullstendig måte av en erfaren og god ekkotekniker enn å gjøre en fullstendig undersøkelse selv. Problemet hjemme er å få et utdannelsessystem som kan rekruttere teknikere, og dessuten må de operere på et såvidt stort senter at de kan undervise hverandre. Dagens klinisk arbeiden-

de kardiologer har mange gjøremål, og derfor blir mange ekkomaskiner stående ubrukt over lengre tid mens ventelistene øker. Flere av landets større sykehus har en ventetid på et år eller mer. Det er klart at kapasiteten kan økes betydelig ved å få til et system basert på erfaringer og gode ekkoteknikere.

Problemet vil evt. være "kamp om maskiner" i forbindelse med utdanning av assistentleger i B-grenstilling. De vil da muligens ikke kunne slippe til når det måtte ønskes. På den annen side var erfaringen i Philadelphia den at teknikerne var meget begeistret for å lære opp "interns" og assistentleger. På den måten vil kardiologene få en ytterligere avlastning. Et annet problem kan være at ekkoteknikerne i den grad overtar virksomheten så kardiologene kun blir gode til å lese av videoer, ikke til å gjøre selve undersøkelsen.

I alle fall bør vi belyse behovet for utdanning og bruk av ekkoteknikere innen NCS' arbeidsgruppe i ekkokardiografi.

Når det gjaldt anestesileger hadde de klart i Philadelphia å ha flere oppegående "cardiac anesthesiologists" som sto for all peroperativ TEE, inklusive vurdering av om reparerte klaffer var tette. Hvert år hospiterte i alt 4 spesielt interesserte anestesiloger ved ekkolaboratoriet i ca. 6 uker. Den videre opplæring ble så overtatt av erfarne, ekkokardiografisk skolerte anestesileger. Får man bare utdannet en "kjerne" til å begynne med, kan denne kjernen ta seg av videre rekruttering i samarbeid med kardiologene. Martin ga uttrykk for stor lettelse at denne viktige funksjon nå i sin helhet var overtatt av anestesilegene. Resultatene var gode og ingen savnet kardiologene i den peroperative sammenheng.

Kurs i Ischemisk hjertesykdom

Regionsykehuset i Trondheim / NTNU 9.-12.oktober 2000

Målgruppe: Leger under spesialistutdanning i indremedisin og hjertesykdommer. Kurset vil også være av interesse for thoraskirurger, anestesileger og almenmedisinere.

Læringsmål: Deltakerne skal i løpet av kurset ha tilegne seg kunnskaper om patofysiologi, klinikk og behandling av akutte koronarsyndromer og kronisk ischemisk hjertesykdom.

Kurssted: Auditoriet, 1.etg., Medisinsk Teknisk Forskningsssenter, Trondheim

Kurskomite: Harald Vik-Mo (kursleder), Knut Heggbo, Morten Slette, Arve Tromsdal, og Rune Wiseth, alle Regionsykehuset i Trondheim, Medisinsk avdeling, Kardiologisk seksjon.

Påmelding til: Kontor for legers videre- og etterutdanning, Norges teknisk-naturvitenskaplige universitet, Det medisinske fakultet, Medisinsk teknisk forskningsssenter, 7005 Trondheim.

Påmelding E-post: koordinatorkontoret.trondheim@legeforeningen.no

Påmeldingsfrist: 1. august 2000

Antall deltakere: 40

Antall kurstimer: 28 timer

Kursavgift: kr. 2000

Mandag 9. oktober 2000: Basale aspekter ved koronar hjertesykdom

- 09.00 Åpning og orientering om kurset
- 09.10 Epidemiologi ved angina pectoris og hjerteinfarkt.
- 09.50 Koronar atherosklerose: Patofysiologi ved akutte og kroniske koronare syndromer.

10.15: Pause

10.30 Koronarkretsløpets fysiologi (endothelfunksjon, regulering, stenosefysiologi, ischemi).

11.15 Intervensjon mot høy risiko for koronar hjertesykdom

12.00 Pause

13.00 Gruppearbeid om intervensjon mot risikogrupper

14.30 Koronarsykdom uten atherosklerose

15.15 Antitrombotiske medikamenter ved koronar hjertesykdom - klinisk bruk og dokumenterte effekter

16.00 Slutt

Tirsdag 10. Oktober: Hjerteinfarkt

09.00 Hjerteinfarkt – patogenese og utvikling av ventrikkelskade (nekrose, stuning, remodullering).

09.45 Infarktdiagnostikk - EKG, nekrosemarkører, ekkokardiografi

10.30 Pause

10.45 Arytmier ved hjerteinfarkt - diagnostikk og behandling i akuttforløpet og seinere

11.30 Venstre ventrikkels funksjon etter hjerteinfarkt – ekkokardiografisk diagnostikk av ventrikkelskade og komplikasjoner

12.15 Pause

13.15 Gruppearbeid om hjerteinfarkt

14.30 Trombolyse og akutt PTCA ved hjerteinfarkt

15.15 Indikasjoner for utredning etter hjerteinfarkt

15.45 Medikamentell behandling og kontroll av pasienter etter hjerteinfarkt

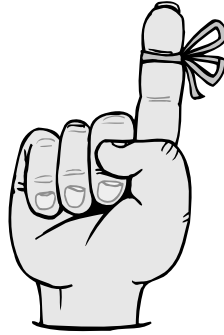
16.30 Slutt

Onsdag 11. oktober: Ustabil og stabil angina pectoris

- 09.00 Diagnostikk av myokardischemi: Arbeids-EKG, Holter, perfusjons-scintigrafi eller stressekkokardiografi
- 09.40 Medikamentell behandling av stabil angina pectoris.
- 10.15 Pause
- 10.30 Hvilke pasienter med stabil angina pectoris bør koronarutredes ?
- 11. 15 Ustabil angina: Diagnostikk og behandlingsstrategi
- 12.30 Pause
- 13.30 Gruppearbeid om angina pectoris.
- 14.45 Alternativ behandling ved angina pectoris (transmyokardiell laser, ryggmargstimulering mv)
- 15.20 Eldre pasienter med koronarsykdom: Behandlingsstrategi ved medikamentell og invasiv behandling.
- 16.00 Slutt

Torsdag 12. Oktober: Invasiv behandling

- 09.00 Koronar angioplastikk: Praktisk utføring og pasientseleksjon
- 09.45 Oppfølging av pasienter etter koronar angioplastikk.
- 10.30 Pause
- 10.45 Koronar angioplastikk – praktiske demonstrasjoner av muligheter og begrensninger.
- 12.15 Pause
- 13.15 Kirurgisk revaskularisering (ACB-kirurgi, mini-invasiv kirurgi).
- 14.00 Kirurgisk intervensjon ved komplikasjoner ved hjerteinfarkt
- 14.45 Kontroll av pasienter etter bypasskirurgi: Oppfølging og langtidsresultater
- 15.30 Kursevaluering
- 16.00 Slutt



Huskeregel nr: 1:

Gi beskjed om adresseforandring! Adresse: Hjerteforum (felles adresseregister for NCS og Hjerteforum)

Huskeregel nr: 2:

Gi beskjed om stillingsendring og kardiologisk spesialitet etc. for våre statistikker

Huskeregel nr: 3:

Medlemsavgiften betales til Norsk Cardiologisk Selskap og ikke Hjerteforum. (kto. nr se s. 3). Abonnement betales til Hjerteforum.

Huskeregel nr: 4:

La oss få vite hvem som har betalt. Signaturen blir sladdet av BBS av sikkerhetsgrunner. Fullt navn må derfor skrives et annet sted enn på signaturplassen, hvis dere vil unngå purring.

Huskeregel nr: 5:

Hjerteforum er takknemlig for faglig og faglig-politiske innlegg. Er du på en kongress, så send referat - du er vel ikke så egoistisk at du vil ha det for deg selv?

Huskeregel nr: 6:

Les og følg huskeregel nummer 1, 2, 3, 4 og 5. Da blir alt så mye enklere. (Iallefall for NCS og Hjerteforum)



EUROPEAN
HEART
HOUSE

Kurs i European Heart House

Juni 8-10, 2000: Practical Course on
Cardiac Contrast Echocardiography
H. von Bibra (Sverige) og M. J. Monaghan
(Storbritannia).

September 21-23, 2000: Valve Surgery at
the Turn of the Millennium
L.H.B. Baur og C.H. Peels (begge Neder-
land)

September 28-30, 2000: Modern Aspects of
the Pharmacological Management of Heart
Failure
Lars Rydén og Karl Swedberg (begge
Sverige)

Oktober 5-7, 2000: Second International
Workshop on Hypertension in Transplant
Recipients
D.R.G. Singer (Storbritannia)

Oktober 12-14, 2000: How to Set-up and
Run a Cardiac Rehabilitation and Exercise
Training Program
H. Saner (Sveits)

Oktober 26-28, 2000: Endovascular
Radiation Therapy for Restenosis Preven-
tion
C. di Mario (Italia) og P.W. Serreus
(Nederland)

November 23-25, 2000: Molecular Biology
and Genetics for Cardiologists
H. Schunkert (Tyskland)

Desember 4-9, 2000: Core Curriculum for
Cardiologists in Training
A.P. Maggioni (Italia)

194

Informasjon: ECOR - ETP & In-house meetings Department

The European Heart House
2035, Route des Colles Les Templiers
Bp 179, F-06903 Sophia Antipolis
Cedex France

Telefon + 33 4 92 94 86 70

Faks + 33 4 92 94 18 24

WEB: <http://www.escardio.org>

E-mail: seminars@escardio.org



Reisestipend 2000

Følgende firmaer har sagt seg villige til å støtte NCS med reisestipend:

AstraZeneca	2 stipend à kr. 7500.-
Boeringer Ingelheim	1 stipend à kr. 7500.- + 3 stipend à kr. 2000.- til F.E.S.C.
Diacor	3 stipend à kr. 2000.- til F.E.S.C.
MSD	4 stipend à kr. 7500.-
Pfizer	3 stipend à kr. 7500.- + 5 stipend à kr. 2000.- til F.E.S.C.

NCS takker overnevnte firmaer hjertligst for bidragene!

Det foreligger således 10 reisestipender til fordeling blant Norsk Cardiologisk Selskaps medlemmer. Som tidligere vil søkere som skal presentere akseptert abstract bli prioritert, og kvalifiserte søkere som ikke ble tildelt stipend i fjor, vil ha forrang i forhold til dem som ble tildelt stipend i 1999.

Søknadsfristen er 15. Juni 2000

Søknader sendes NCS v/overlege Rune Wiseth, kardiologisk seksjon, Regionsykehuset i Trondheim, 7006 Trondheim.

Vennligst benytt søknadsskjemaet som er lagt ut på www.nkw.no (medlemssidene).

Dette sparer kassereren for mye brevveksling ved utbetaling.

Søknadsskjema for reisestipend må inneholde:

Søknadsår Søkt før? Tildelt før (år)?

Navn: F.nr.

Adresse:

Postnr:

Skattekommune:

Konto for utbetaling:

(Adressat dersom ikke samme som søker:)

Begrunnelse/formål (bruk evt. tilleggsark)

Dato: Sign. søker:



Norsk Kardiologisk WEB (www.nkw.no)

Norsk Kardiologisk WEB foreligger nå i ny utgave. Det er tydeligere nå at WEB siden er en del av Norsk Cardilogisk Selskap.

Innhold:

- Medlemsservice: sjekk din adresse og status i medlemskapsarkivene. Innmelding og adresseendring.
- Søk på medlemmer
- Hjerteforum og Metodeboken på nett
- Info for helsepersonell, pasienter og publikum
- Kongressreferater og kongressagenda
- Info om NCS styre og arbeidsgrupper og aktuelle adresser
- Nyheter og informasjon fra styret
- Info og oppdateringer for Norsk Pacemaker Register
- linker
- sitater

***Noter medlemsnummeret på
utsendelsesetikettene!***

Kurs og møter

2000

* **25-27 May, 2000, Bergen, Norge.**

Kardiologisk Vår møte i Bergen

Info: Bergen Kongress og Kultur. E-mail: kon.kul@online.no

* **27 May - 1 Juni, 2000, Toronto, Canada**

3rd World Congress of Paediatric Cardiology and Cardiovascular Surgery

Info: Dr. Robert M. Freedom, The Hospital for Sick Children, 555 University Avenue, Toronto, Ont., Canada M5G 1X8. Faks: + 1 416 813 7547.

E-mail: rfreedom@sickkids.on.can

* **29 May - 3 Juni 2000, Gøteborg, Sverige.**

10th European Meeting on Hypertension. Info: AICS, Via A. Ristori 38, 00197 Roma, Italia. Telefon + 39 6809681. Faks + 39 68088491.

* **14-17 Juni, 2000, Strasbourg, Frankrike.**

XXXV Annual General Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology

Info: Dr. Bernard de Geeter, Cardiologie Pédiatrique et Foetale, 3 Rue Simonis, F-67100 Strasbourg. Faks: + 33 3 88 34 30 04

* **14-17 juni 2000, Nice, Frankrike**

Cardiostim 2000

Info: Dr. Jaques Mugica, Cardiostim, 12 rue Pasteur, F-92210 Saint-Cloud, France. email info@cardiostim.asso.fr www.cardiostim.asso.fr

* **22-24 Juni, 2000, Cork, Irland.**

Master Classes in Atherosclerosis.

ESC Education and Training Program. Info: ECOR-ETP. <http://www.escardio.org>. Faks + 33 4 92 18 24.

* **25-30 Juni, 2000, Stockholm, Sverige.**

International Atherosclerosis Society Meeting

Info: Barbara Gordin, 6550 Fannin no 1423, Houston, TX-77030, USA

* **29 juni-2 juli 2000 Berlin**

IV World Congress of Echocardiography and Vascular Ultrasound

Info: Martha Mann, University of Alabama at Birmingham, Heart staton/Echo Lab SW/S102 Birmingham, AL 35233. Fax: + 1.205.934.6747

* **9-12 Juli, 2000, Vancouver, B.C. (CA)**

7th World Congress on Heart Failure - Mechanisms and Management

Info: PO Box 17659, Beverly Hills, CA 90209, USA. E-mail: klimedco@ucla.edu

* **20-24 August 2000, Chicago, USA.**

18th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension.

Info: ISH 2000 c/o Courtesy Associates, 200 L. Street, NW, Suite 710, Washington, DC 20036. Telefon + 1 202 9738688. Faks + 1 202 3310111.

* **26-30 aug. 2000 Amsterdam**

XXII Congress of the European Society of Cardiology

Info: ECOR, European Heart House, 2035 Route des Colles, Les Templiers, B.P. 179, 06903 Sophia Antipolis, Cedex, Frankrike. Fax + 33 92 94 76 01

* **20-23 September, 2000, Frankfurt, Tyskland**

14th Annual Meeting of the European association for Cardiovascular Surgery

EACTS, Conference Associates and Services International Ltd, 4 Cavendish Square, London W1M 0BX, Storbritannia. Faks + 44 171 629 3233

* **23-27 september 2000, Istanbul, Tyrkia**

ICPEP 2000. International Congress on Pacing and Electrophysiology

email aoto@ato.org.tr

* **18-22 Oktober, 2000, Washington, USA.**

12th Transcatheter Cardiovascular Therapeutics

Info: MikkiAshin@aol.com

* **11-14 November, 2000, New Orleans, LA,**

USA

73rd Scientific Sessions of the American Heart Association

Info: AHA Meetings, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231-4596, USA. Faks +1 214 373 3406

2001

*** 12-16 Februar, 2001, Davos, Sveits**

14th International Postgraduate Course in Cardiology

Info: Dr. T F Lüscher, Cardiology, University Hospital, CH 8091 Zürich, Sveits. Faks: + 41 1 255 4251

*** 18-21 Mars, 2001, Orlando, Florida, USA**

50th Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology

Info: Info: ACC, Meeting Services Department, 9111 Old Georgetown Rd, Bethesda, MD 20814, USA. Tlf + 1 800 253 4636 eller + 1 301 897 5400, Faks + 1 301 897 9745

*** 21-24 Mars, 2001, Istanbul, Tyrkia**

Heart and Brain – 5th International Congress on Stroke and 2nd Conference of the Mediterranean Stroke Society

Info: Dr. N.M. Bornstein, P.O. Box 50006, Tel Aviv, Israel. Faks + 972 3 517 5674

*** 27-31mars 2001 Kyoto (JP)**

10th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy

Info: fax: +81 (75) 752 08 56

*** 2-5 mai, 2001 Wien**

5th International Conference of Nuclear Cardiology (ICNC 5)

Info: ICNC5 Secretariat c/o ECOR (+ 33) (0)4 92 94 86 81 E-mail: icnc5@escardio.org

*** 4-6 May, 2001, Bergen, Norge**

Annual Spring Meeting of the ESC Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology

Info: Kongress og Kultur AS, Tlf 55 55 36 55, Faks 55 55 36 56, E-mail kon.kul@online.no

*** 20-22 mai 2001 Seoul (KP)**

Vth World Congress of Echocardiography and Vascular Ultrasound

Info: <http://www.iscu.org>, <http://>

www.egyptheart.org/echo2000.html

*** 7-9 juni, 2001 Oslo**

Nordisk kongress i kardiologi

Info: Congrex Conference. PB 2694, Solli, Tlf 22561930, Fax 22560541

*** 9-12 Juni, 2001, Barcelona, Spania.**

4th International Meeting of the ESC Working Group on Heart Failure.

Info: ECOR. Telefon + 33 4 92 94 76 00. Faks + 33 4 92 94 76 01.

*** 15-18 Juni, 2001, Milano, Italia.**

11th European Meeting on Hypertension.

Info: AISC, Via A. Ristori 38, 00197 Roma, Italia. Telefon + 39 6809681. Faks + 39 68088491.

*** 24-27 Juni, 2001, København, Danmark**

Europace 2001, Xth European Symposium on Cardiac Pacing and Arrhythmias

Info: Dr. PE Bloch Thomsen, Gentofte Amtsygehus, 2900 Hellerup

*** 30 juni – 6 juli 2001 Paris**

XVIII Meeting of the International Society of Thrombosis and Haemostasis

Info: ISTH, CB#7035 UNCD Medical School, Chapel Hill, NC 27599-7035, USA. Fax: + 1.919.929.3935

*** 6-11 juli 2001 Winnipeg (CA)**

XVII World Congress of the International Society for Heart Research

Info: Dr. Naranjan S. Dhalla, Chairman, 351 Tache Ave. Winnipeg, Manitoba, Canadian, R2H 2A6 Fax: + 1.204.233.6723

*** 12-15 July 2001 Minneapolis**

Remodelling and Progression of Heart Failure

Info: Drs. I Anand and J. Cohen, Dept of Cardiology, VA Medical Center 111C, 1 Veteran Drive, Minneapolis. Fax: + 1.612.725.2262

*** 1-5 September, 2001 Stockholm, Sverige**

XXIII Congress of the European Society of Cardiology

Info: ECOR, European Heart House, 2035 Route des Colles, Les templiers, B.P. 179, 06903 Sophia Antipolis, Cedex, Frankrike. Faks + 33 92 94 76 01. Website: www.escardio.org

*** 12-16 September, 2001, Washington, USA**

13th Transcatheter Cardiovascular Therapeutics

Info: MikkiAshin@aol.com

* **11-14 November, 2001, Anaheim, USA**

AHA 74th Scientific Sessions

Info: scientificconferences@amhrt.org

2002

* **8-10 februar 2002 New Delhi (IN)**

Vith World Congress of Echocardiography and Vascular Ultrasound

Info: <http://www.iscu.org>

* **17-19 mars 2002 Atlanta**

51st Annual Scientific Sessions, American College of Cardiology (ACC)

Info: <http://www.acc.org>

* **5-9 mai 2002 Sydney (AU)**

XIV World Congress of Cardiology

Info: <http://www.icms.com.au/wcc> e-mail: wcc@icms.com.au

* **8-11 juni 2002 Oslo**

Heart Failure 2002

Info: e-mail: webmaster@escardio.org

* **31 August – 4 September, 2002, Berlin, Tyskland**

XXIV Congress of the European Society of Cardiology

Info: ECOR, European Heart House, 2035 Route des Colles, Les templiers, B.P. 179, 06903 Sophia Antipolis, Cedex, Frankrike. Faks + 33 92 94 76 01. Website: www.escardio.org

2003

* **19-22 Februar 2003, Hong Kong, Kina**

XII World Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology

Program Directors: Chu-Pak MD and Tak-Fu Tse MD. Tlf. + 852 28554244. Faks: + 852 28551143. E-mail: cplau@hkucc.hku.hk

* **3-5 okt, 2003 Buenos Aires**

VII th World Congress of Echocardiography and Vascular Ultrasound

Info: <http://www.iscu.org>



*Når en mann tilslutt erkjenner at hans far hadde rett,
har han som regel en sønn som mener han tar feil.*

Charles Wadsworth



*Hver gang jeg hører politikere diskutere teaterspørsmål,
tenker jeg straks på bananer.*

Tor Åge Bringsværd



*- Man kan altså godt lave jazz af Beethoven, men man
kan ikke lave Beethoven af jazz - er du med på den!*

Storm P

Doktorgrader i Hjerteforum

Som de fleste har fått erfare, gir vi den service til våre medlemmer å kunne utgi doktorgradsarbeider som supplement til Hjerteforum.

Pris:

Trykkingen koster anslagsvis kr. 22500 for 100 sider sort/hvit+ omslag fire farver; limfrest rygg. Lay-out og setting etc. subsidières av Hjerteforum. Doktoranden får 200 - 250 eks. selv.

Leveringstid:

Det må beregnes minst 6 ukers leveringstid

Avtal i god tid! Disputasdatoen er sjelden en overraskelse.

Materiale:

Sammenfatningen og artikler som ikke foreligger trykket leveres som ikke formatert tekst. Dvs: ikke bokmerker, fotnoter eller lignende. **Det må ikke legges figurer i teksten.** Tabeller og figurtekster leveres sammen med sammenfatningen/artiklene på diskett (1.4 MB 3.5"), fortrinnsvis Windows. Bruk bare én tabulator for hver kolonne i tabeller. Legg ved en utskrift av sammenfatningen med angivelse av overskriftsnivå. **Tabeller skal konverteres til tekst.**

Tips for spesialtegn: Tegndefinisjon i Windows kan gjøres med Alt-tast + tallkode. Disse forsvinner ikke ved formattering (som understreket +). Eksempler: Alt+0149: •, +0169: ©, +0174: ®, +0176: °, +0177: ±, +0181: µ, +0223: ß

Trykkede arbeider vedlegges i to eksemplarer.

Figurer leveres trykket på papirog helst også på diskett. Forsiden arrangeres som vist på tidligere avhandlinger. Det anbefales en illustrasjon på forsiden i farver (er inkludert i prisen over).

Doktorgradsreferat

Doktorgradsreferat skal inneholde: 1) Overskrift = doktorgradens tittel, 2) doktorandens navn, 3) institusjonen hvor arbeidet er gjort, 4) doktorandens aktuelle adresse, 5) universitetet hvor disputasen er holdt, 6) opponertene, 7) referat med hensynstagen til opponertenes faglige innvendinger, 8) fulle referanser til avhandlingens delarbeider, 9) foto av doktoranden.

Ytterligere informasjon hos redaktøren.

Veiledning for forfatterne

Artikler etc. til HJERTEFORUM skal sendes til redaktøren. Manuskriptene ønskes helst levert på diskett eller e.mail i Word for W. format eller Windows text format. Vi tar også imot MAC-disketter skrevet i Word. **Bruk minst mulig redigeringskoder (spesielt ikke bokmerke) bortsett fra tabulator i tabeller! Ingen figurer i teksten.**

Hvis manuskriptene ikke leveres på diskett eller e.mail, skal de være skrevet med enkel linjeavstand, med god printer (courier), fortrinnsvis laser (for optisk innlesing).

Illustrasjoner må være i sort/hvitt, rene kopier. Strektykkelse og tekst må være stor nok til å tillate forminskning! Illustrasjoner laget på Excel/CorelDraw/Illustrator kan leveres på diskett. Andre standard Windows grafikkformater (*.tif, *.eps, *.bmp etc) burde også gå bra. **Figurer levert i Word filer kan ikke brukes!** Legg ved utskrift. Fotografier kan være i sort/hvitt eller farver.

Referanser skrives i henhold til Vancouver-reglene. Eksempler:

Platou ES, Myhre ESP, Smiseth OA, Refsum H. Melperone: alpha-adrenoceptor blocker with class III antiarrhythmic action. In: Refsum H, Mjøs OD, editors. Alpha-adrenoceptor blockers in cardiovascular disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985:311-22.

Platou ES, Refsum H, Hotvedt R. Class III antiarrhythmic action linked with positive inotropy: Antiarrhythmic, electrophysiological, and hemodynamic effects of the sea-anemone polypeptide ATX II in the dog heart in situ. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8,459-65.

201

Veiledning for annonsørene

Vi er takknemlige for bidrag i form av annonser i HJERTEFORUM. Bladet vil bli trykket i et opplag på 950, og blir distribuert gratis til Norsk Cardiologisk Selskaps medlemmer, universitetsbibliotekene og de medisinske bibliotek på regionsykehusene.

Basispris i sort/hvitt: kr 2750.- ekskl. moms pr. 1/1 side. 2. og 3. omslagside kr 3750.- For farver kr. 3250.- i tillegg. **Prisene gjelder for materiell levert ferdig.** Satsspeil er 13,5 x 21 cm, største trykkflate er 17 x 24 cm (**B5-utfallende**).

Elektroniske originaler kan sendes som vedlegg til E-post på adressen **lobo@lobo-grafisk.no**. Alternativt på ISDN linje 22 48 01 76 merket Renée Bjerke og Hjerteforum nr. #. I tillegg faks (22 48 00 61) med print til LOBO merket Renee Bjerke. Filene bør være laget i postscript, PageMaker, QuarkXpress eller annet kjent ombrekingsprogram. **Filene må være CMYK-separert.** Ved levering på CD (foretrekkes) må det sendes med print av annonsen.

Ved annen levering er annonsøren ansvarlig for kvaliteten og evt. reproomkostninger vil bli fakturert i tillegg.

Vi må ta et forbehold om annonseplass i forhold til stoff forøvrig.

Nærmere opplysninger med tidsfrister etc. i sekretariatet.

Abonnement kr. 300 pr. år