

Reduksjon av infarktstørrelse etter primær perkutan koronar intervensjon

Sammendrag

Bakgrunn. Ved akutt hjerteinfarkt er det avgjørende å få gjenåpnet den okkluderte arterien så raskt som mulig. Primær perkutan koronar intervensjon (PCI) ved akutt infarkt benyttes i økende grad som reperfusjonsbehandling. Myokardperfusjonsscintigrafi kan brukes for å påvise iskemitruet myokard og for å bestemme endelig infarktstørrelse uttrykt som en hypoperfusjonsindeks (HPI) av venstre ventrikkels masse.

Materiale og metode. 20 pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt ble behandlet med primær perkutan koronar intervensjon. Iskemitruet myokard og endelig infarktstørrelse ble undersøkt med myokardperfusjonsscintigrafi umiddelbart før og få timer etter angioplastikk, deretter etter en og seks uker.

Resultater. Hypoperfusjonsindeksen umiddelbart før primær PCI var 31 %, fire til seks timer senere var den 25 %, og én og seks uker senere henholdsvis 16 % og 12 %, en samlet reduksjon på 60 % ($p < 0,01$). Ved infarktlokalisering i fremre vegg var en større del av venstre ventrikkels masse iskemitruet før primær angioplastikk sammenliknet med nedreveggslokalisering (36 % versus 24 %). Pasienter med infarkt i fremre vegg hadde høyere redningsindeks sammenliknet med nedreveggsinfarktpasientene (0,70 versus 0,62).

Fortolkning. I denne ukontrollerte studien fikk pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt og kort sykehistorie mer enn halvert endelig infarktstørrelse, vurdert med myokardperfusjonsscintigrafi, etter primær perkutan koronar intervensjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Alf-Åge R. Pettersen
alf-age.pettersen@ulleva1.no
Hjerte-Lungesenteret

Carl Müller
Nukleærmedisinsk seksjon
Radiologisk divisjon

Bjørn Bendz*
Sigrun Halvorsen
Jan Eritsland
Magne Brekke
Arild Mangschau
Hjerte-Lungesenteret
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

* Nåværende adresse:
Hjerteovervåkingen
Rikshospitalet

Ved akutt hjerteinfarkt er et av de viktigste behandlingsmålene for å bedre prognosen å begrense infarktstørrelsen. Bestemmelse av infarktstørrelse ved myokardperfusjonsscintigrafi med ^{99m}Tc -technetium-tetrofosmin er en valid og veldokumentert metode (1, 2).

For å vurdere infarktstørrelsen før og etter perkutan koronar intervensjon (PCI) har vi fulgt 20 pasienter med ST-elevasjonsinfarkt med myokardperfusjonsscintigrafi umiddelbart før og få timer etter revaskularisering og deretter med ytterligere to perfusjonsundersøkelser frem til seks uker etter infarkt.

Materiale og metode

Vi har undersøkt 20 pasienter (16 menn) innlagt i Ullevål universitetssykehus med akutt ST-elevasjonsinfarkt (tab 1). Gjennomsnittsalderen var 57 år (41–74 år). I EKG ble det påvist ST-elevasjon i minst to avledninger, minimum 2 mm i prekordiale avledninger og minimum 1 mm i standardavledninger. Pasientene hadde mindre enn seks timers sykehistorie og var akseptert for primær perkutan koronar intervensjon i mottak. Pasienter med venstre grenblokk, behandlingstrenge arytmier eller kardiogent sjokk ble ikke inkludert i studien. Alle fikk 300 mg acetylsalisylsyre peroralt, 10 000 IE heparin og nitroglyserin intravenøst i nødvendig dose for å kontrollere blodtrykk og smerter. Pasientene ble raskest mulig overflyttet til angiografilaboratoriet for angioplastikk. Tiden fra symptomdebut til oppnådd reperfusjon ble registrert (3).

Nukleærmedisinsk avdeling klagjorde

^{99m}Tc -tetrofosmin til injeksjon så raskt som mulig etter at det ble funnet indikasjon for primær angioplastikk. Pasienten fikk injisert intravenøs isotop før den invasive prosedyren, men selve bilderegistreringen ble gjort etter revaskularisering når pasienten var hemodynamisk stabil. Undersøkelse ble så gjentatt etter fire til seks timer, etter en uke og etter seks uker. Hver pasient ble undersøkt med myokardperfusjonsscintigrafi fire ganger for å kunne beregne endringene i myokards isotopopptak over tid. De fikk ved hver undersøkelse injisert 400–500 megabequerel (MBq) ^{99m}Tc -tetrofosmin. Myokardperfusjonsscintigrafi ble utført med ^{99m}Tc -tetrofosmin (Myoview, Amersham International, UK). Isotopen blir raskt tatt opp i myokard, samtidig som sirkulerende isotop hurtig blir eliminert fra blodet (4). ^{99m}Tc -tetrofosmin blir derfor i liten grad redistribuert utover fire timer (5).

Myokardopptaket skjer ved diffusjon over myocyttens cellemembran (6). Det regionale opptak i myokard er proporsjonalt med blodstrømmen på tidspunktet for injeksjonen, men er også avhengig av levende myocytter for intracellulært opptak (7).

Registreringen ble gjort med et gammakamera (Sophy DST, Sopha Medical Vision). Et computersystem (Sophy NXT) ble benyttet for å produsere tomografiske bilder med kortakse og vertikal og horisontal langakse samt perfusjonsscintigram av venstre ventrikel. Basert på scintigrammene beregnet programmet en hypoperfusjonsindeks. Denne defineres som produktet av perfusjonsdefektens utbredelse og graden av hypoperfusjon uttrykt i prosent av forventet totalt myokardopptak (8).

En redningsindeks defineres som differansen mellom størrelsen på iskemitruet myokard og endelig infarktstørrelse dividert på iskemitruet myokard. Man får da en verdi mellom 0 og 1. En høy verdi indikerer et lite

Hovedbudskap

- Myokardperfusjonsscintigrafi kan benyttes for å påvise iskemitruet myokard og for å bestemme endelig infarktstørrelse
- Vurdert med denne metoden ble infarktstørrelsen halvert ved akutt ST-elevasjonsinfarkt behandlet med perkutan koronar intervensjon

Tabell 1 Karakteristika for 20 pasienter innlagt med akutt ST-elevasjonsinfarkt

	Antall eller middelværdi (95 % konfidensintervall)
Totalt antall	20
Menn	16
Alder (år)	56,7 (41–74)
<i>Risikofaktorer</i>	
Hypertensjon	6
Kolesterolverdi (mmol/l)	5,6 (4,3–7,0)
Dagligrøyker	12
Diabetes mellitus	2
Tidligere hjerteinfarkt	1

Tabell 2 Tid til reperfusjonsbehandling, infarktlokalisasjon og infarktstørrelse hos 20 pasienter med ST-elevasjonsinfarkt

	Antall eller middelværdi (95 % konfidensintervall)
Tid fra smertedebut til innleggelse (min)	92 (37–210)
Tid fra innleggelse til ballongdilatasjon (min)	63 (30–210)
Tid fra smertedebut til ballongdilatasjon (min)	172 (60–380)
Infarktlokalisasjon	
Fremreveggsinfarkt	11
Nedreveggsinfarkt	9
Ettkarssykdom	14
Tokarssykdom	3
Trekarssykdom	3
Stentimplantasjon	16
GP1Ib-IIIa-hemmer (abciximab)	2
TIMI-3-gjennomblødning	19
CK maksimalverdi (U/l)	2 397 (200–4 860)
Ejeksjonsfraksjon (bestemt ved ekkokardiografi før utskrivning)	45,5 % (28–74)
30-dagersdødelighet	1

infarkt, uavhengig av størrelsen på opprinnelig iskemisk myokard, mens en lav redningsindeks uttrykker at det meste av truet myokard har gått tapt (9).

Resultatene presenteres som middelværdier (± standarddeviasjon). Statistisk signifikant verdi ble definert som $p < 0,05$. Paret t-test ble benyttet.

Resultater

Det ble utført vellykket primær perkutan koronar intervensjon hos 19 pasienter. Hos én pasient tilkom disseksjon med perifer okklusjon av høyre kransarterie. Det lyktes ikke å reetablere perfusjon i arterien, og pasienten døde av nytt infarkt fem dager senere. Alle pasientene manglet gjennomblødning av infarktrelatert arterie (TIMI 0) før intervensjon, 19 pasienter oppnådde god gjennomblødning etter intervensjon (TIMI 3). 16 pasienter fikk innsatt stent i den ok-

kluderte kransarterie og fikk fire ukers behandling med tiklopidin eller klopidogrel. To pasienter hadde tegn til perifer embolisering etter angioplastikk, og ble vellykket behandlet med glykoprotein IIb-IIIa-hemmer (abciximab) intravenøst. Hos de øvrige 19 pasientene ble det innenfor 30 dager etter utskrivning ikke registrert reinnleggelser, reinfarkt eller øvrige kardiovaskulære hendelser (tab 2) (fig 1).

Det var en signifikant reduksjon av hypoperfusjonsindeks fra 31 % til 25 % ($p < 0,01$) etter fire til seks timer sammenholdt med indeks før angioplastikk. Hypoperfusjonsindeks var igjen signifikant redusert fra 24 % til 16 % ($p < 0,01$) etter en uke, og etter seks uker var den redusert fra 16 % til 12 % ($p < 0,01$) (fig 1). Hypoperfusjonsindeks før angioplastikk ved akutt fremreveggsinfarkt var gjennomsnittlig høyere enn ved akutt nedreveggsinfarkt, samtidig som indeksen etter fremreveggsinfarkt gikk mest tilbake etter angioplastikk (fig 1). Redningsindeks (hypoperfusjonsindeks før angioplastikk – hypoperfusjonsindeks 6 uker etter angioplastikk/hypoperfusjonsindeks før angioplastikk) var 0,70 ved fremreveggsinfarkt og 0,62 ved nedreveggsinfarkt (fig 2).

Diskusjon

Våre undersøkelser viste markert og signifikant reduksjon av endelig infarktstørrelse hos pasienter med akutt ST-elevasjonsinfarkt behandlet med primær perkutan koronar intervensjon. Det er tidligere publisert få studier hvor myokardperfusjon før og etter primær angioplastikk er undersøkt, og det er ingen data fra Skandinavia (1, 9, 10).

Fibrinolytisk behandling har gjennom flere randomiserte studier vist reduksjon i dødeligheten av akutt hjerteinfarkt (11, 12). Gibbons og medarbeidere var de første som ved bruk av isotopundersøkelser viste at fibrinolytisk behandling reduserte infarktstørrelsen ved akutt hjerteinfarkt (13, 14). Infarktstørrelse er en viktig prognostisk faktor for overlevelse etter akutt hjerteinfarkt (15). Det er vist at 99m-Tc-tetrofosminscintigrafi etter reperfusjonsbehandling er en god prediktor for venstre ventrikkels funksjon etter infarkt: I flere studier er det vist at økte perfusjonsdefekter gir høyere dødelighet og lavere ejeksjonsfraksjon (16, 17).

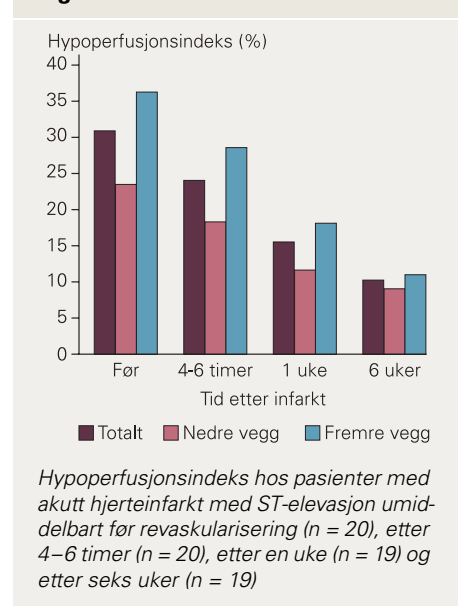
Selv om man primært skulle oppnå et godt angiografisk resultat, er isotopopptak etter infarkt avhengig av flere faktorer som ikke er direkte relatert til oppnådd gjennomblødning i den infarktrelaterte kransåren. Koronar angiografi fremstiller hjertets makrosirkulasjon, mens myokardperfusjonsscintigrafi fremstiller kardiomyocyttenes evne til opptak av isotop og gir dermed en indirekte fremstilling av myokards mikrosirkulasjon (18). 99mTc-tetrofosmin (Myoview) er en radioaktiv isotop som, med høy sensitivitet og spesifisitet, kan fremstille infarkttruet myokard og endelig infarktstørrelse (1, 18, 19). Isotopen tas opp av normalt myokard

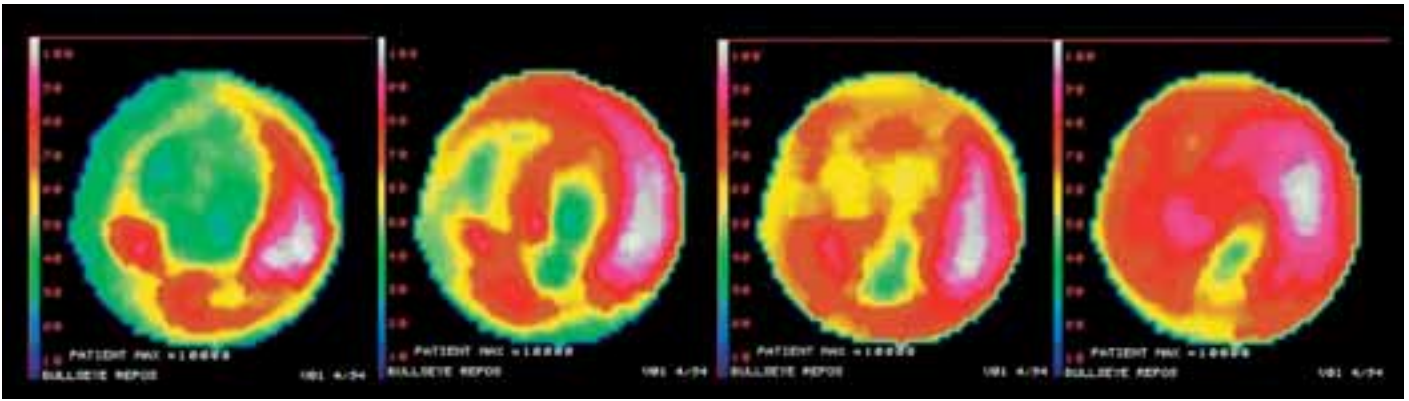
direkte proporsjonalt med gjennomblødningen. Imidlertid vil isotopen ikke opptas i samme grad når det foreligger iskemisk skadede kardiomyocytter, selv når perfusjonen er reetablert (20). Bedringen i hypoperfusjonsindeks etter primær angioplastikk kan derfor delvis oppfattes som uttrykk for myokardiell stuning forårsaket av iskemisk skade før reperfusjon ble etablert og ikke alene som reversering av hypoperfundert myokard (21). Dette kan være med på å forklare våre funn, hvor hypoperfusjonsindeks reduseres signifikant helt frem til seks uker etter reperfusjonsbehandlingen (22, 23).

Bare én av pasientene hadde tidligere vært hospitalisert for hjerteinfarkt. Samme pasient hadde kjent angina pectoris. Ytterligere en pasient hadde hatt angina pectoris seks måneder før infarkt, mens de øvrige 18 ikke hadde hatt symptomer på koronar hjertesykdom før sitt infarkt. Iskemisk hjertesykdom før infarkt vil kunne forårsake hibernerende myokard, som etter angioplastikk vil kunne bidra til å øke isotopopptaket i myokard i ukene etter infarkt. Når det gjelder vår pasientpopulasjon, hvor bare to pasienter hadde hatt symptomer på koronar sykdom før infarkt, tror vi at hibernering har bidratt lite til den reduserte myokardperfusjonen før angioplastikk.

Selv om myokardperfusjonsscintigrafi er tilgjengelig som øyeblikkelig hjelp-undersøkelse ved få sykehus i Norge, er metoden verdifull for å bestemme utbredelsen av infarkttruet myokard og senere endelig infarktstørrelse. Hypoperfusjonsindeksbestemmelser og derav beregnet redningsindeks gir et godt mål på effekten av behandlingen (10). Metoden vil kunne gi verdifulle effektmål ved utprøving og etablering av nye behandlingsprinsipper ved iskemisk hjertesykdom, gjennom sin evne til å fremstille myokards mikrosirkulasjon før og etter intervensjon (2).

Figur 1





Figur 2 Myokardperfusjonsscintigram (Bull's eye-plott) hos pasient med akutt okklusjon av a. descendens anterior fra venstre koronararterie (LAD) undersøkt før angioplastikk, deretter gjentatt tre timer, sju dager og åtte uker etter. Før revaskularisering ses omfattende hypoperfundert myokard (grønt og gult), hvor hypoperfusjonsindeks er 46 %. Etter åtte uker er det nærmest normalisering av myokardgjennomblødning (rødt), med hypoperfusjonsindeks på 7 %. Etter åtte uker er redningsindeks på $0,83$ ($(42-7)/42 = 0,83$), hvilket indikerer at det meste av iskemitruet myokard er reddet

Nukleærmedisinske undersøkelser er ved Ullevål universitetssykehus tilgjengelig på dagtid fra mandag til fredag. Det har vært en stor logistisk utfordring å gjennomføre myokardperfusjon som en øyeblikkelig hjelp-undersøkelse uten at primær perkutan koronar intervensjon og øvrig infarktbehandling ble forsinket. Pasientene ble inkludert i den grad nukleærmedisinske undersøkelser var praktisk tilgjengelig som øyeblikkelig hjelp. Dette har gjort det vanskelig å samle et stort materiale.

Våre funn er observasjonelle data, og pasientene er ikke randomisert. På denne bakgrunn må våre resultater tolkes med forsiktighet. Resultatene stemmer imidlertid godt overens med kliniske funn. Alle perfusjonsundersøkelsene er gjort ved samme laboratorium og med samme undersøker. Det er benyttet samme metodikk ved alle undersøkelsene, og pasientene er fulgt med gjentatte undersøkelser og utgjør på den måten sin egen kontrollperson.

Oppgitte interessekonflikter: Sigrun Halvorsen har mottatt honorar og reisetilskudd fra MSD, Pfizer, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Roche, Diacor og Aventis Pharma.

Øvrige forfattere: Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with ^{99m}Tc -sestamibi. *Circulation* 2000; 101: 101–8.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force Report. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
- Mangschau A, Bendz B, Eritsland J, Stavnes S, Müller C, Brekke M et al. Ett hundre pasienter behandlet med primær angioplastikk ved akutt hjerteinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 775–9.
- Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmel HG, Das Gupta P, Gvozdanovic DV et al. Technetium- 99m -1,2-bis (2-ethoxyethyl) phosphinoethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; 34: 30–8.
- Jain D, Wackers FJ, Mattered J, McMahon M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium- 99m -tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for a one-day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993; 34: 1254–9.
- Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD. Mechanism of uptake of Tc-tetrofosmin. I. Uptake into isolated adult rat myocytes and subcellular localisation. *J Nuc Cardiology* 1995; 4: 317–26.
- Sinusas AJ, Shi QX, Saltzberg MT, Vitols P, Jain D, Wackers FJ et al. Technetium- 99m -tetrofosmin to assess myocardial blood flow: experimental validation in an intact canine model of ischemia. *J Nucl Med* 1994; 35: 664–71.
- Benoit T, Vivegnis D, Foulon J, Rigo P. Quantitative evaluation of myocardial single-photon emission tomographic imaging: application to the measurement of perfusion defect size and severity. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1603–12.
- Castro PF, Corbalan R, Baeza R, Nazzari C, Greig DP, Miranda P et al. Effect of primary coronary angioplasty on left ventricular function and myocardial perfusion as determined by Tc- 99m Sestamibi scintigraphy. *Am Cardiol* 2001; 87: 1181–4.
- Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, Mehilli J, Schricke U, Pache J et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343: 385–91.
- ISIS-2 (Second international Study of infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
- Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of early thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2: 525–30.
- Gibbons RJ. Perfusion imaging with ^{99m}Tc -sestamibi for the assessment of myocardial area at risk and the efficacy of acute treatment in myocardial infarction. *Circulation* 1991; 84: 137–42.
- Miller TD, Hodge DO, Sutton JM, Grines CL, O'Keefe JH, DeWood MA et al. Usefulness of technetium- 99m -sestamibi infarct size in predicting posthospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1491–2003.
- Christian TF. The use of perfusion imaging in acute myocardial infarction applications for clinical trials and clinical care. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 423–36.
- Tamaki S, Nakajima H, Murakami T, Yui Y, Kambara H, Kadota K et al. Estimation of infarct size by myocardial emission computed tomography with thallium-201 and its relation to creatine kinase-MB release after myocardial infarction in man. *Circulation* 1982; 66: 994–1001.
- Bowers TR, O'Neill WW. Beyond TIMI III flow. *Circulation* 2000; 101: 2332–4.
- Sinusas AJ, Trautman KA, Bergin JD, Watson DD, Ruiz M, Smith WH et al. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion with technetium- 99m methoxybutyl-isonitrile. *Circulation* 1990; 82: 1424–37.
- Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischaemic left ventricular dysfunction; evidence for the hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467–70.
- Sechtem U. Imaging myocardial area at risk and final infarct size. *Eur Heart Jour* 2001; 3: C36–C46.
- Ilebekk A, Arnesen H. Forbigående postiskemisk myokardskade – har tilstanden praktisk klinisk betydning? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 745–8.
- Ito H, Tomooka T, Sakai N, Higashino Y, Fujii K, Katoh O et al. Time-course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction. *Circulation* 1993; 87: 355–62.
- Halvorsen S, Müller C, Bendz B, Eritsland J, Brekke M, Mangschau A. Left ventricular function and infarct size 20 months after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 379–84.