

# Værdien af myokardieskintigrafi som gatekeeper for koronararteriografi og revaskularisering hos patienter med stabil angina pectoris – sekundærpublikation

Professor Poul Flemming Højlund-Carlsen, afdelingslæge Allan H.D. Johansen, seniorforsker Henrik Wulff Christensen, professor Werner Vach, ledende bioanalytiker Mette Møldrup, afdelingslæge Peter Henning Bartram, biokemiker Annegrete Veje & professor Torben Haghfelt for the Myocardial Ischemia Logistics Evaluation Study (MILES) Group

Odense Universitetshospital, Nuklearmedicinsk Afdeling og Kardiologisk Afdeling B, Syddansk Universitet, Forskningsenheden for Statistik, Institut for Sundhedstjenesteforskning og Nordisk Institut for Kiropraktik og Klinisk Biomekanik

## Resume

Hos 507 ud af en konsekutiv serie på 972 patienter, der var henvist til elektiv koronararteriografi (KAG) for stabil angina pectoris, fandt man ved forudgående »blindet« myokardieskintigrafi (MPS) normal perfusion hos 51%, reversible defekter hos 40% og fikserede defekter hos 9%. KAG viste insignifikante forandringer hos 49%, i hele serien hos 41%. Blandt 168 revaskulariserede patienter fandt man kun hos 74% reversible perfusionsdefekter ved MPS. På denne basis kunne det estimeres, at knap halvdelen af de udførte KAG og næsten en femtedel af revaskulariseringerne var »overflødige«.

Koronararteriografi (KAG) anvendes dels diagnostisk, dels som grundlag for eventuel revaskulariserende behandling i form af perkutan koronar revaskularisering (PCI) eller bypassoperation (CABG) til bl.a. patienter, hos hvem man har mistanke om stabil angina pectoris. Rapporter tyder imidlertid på, at primær brug af myokardieskintigrafi (*myocardial perfusion scintigraphy*, MPS) er både mere skånsomt og resursebesparende på grund af et mindre behov for invasive procedurer, når man ved MPS har fundet normale forhold [1, 2]. Hertil kommer, at de også kan undlades hos hovedparten af patienter, hos hvem MPS viser tegn på mere permanente skader i myokardiet, såkaldte irreversible eller »fikserede« perfusionsdefekter [3].

Formålet med dette studie var: 1) at undersøge hyppigheden af normal MPS hos patienter, der er henvist til KAG for kendt eller formodet stabil angina pectoris, og 2) at bedømme, hvor mange KAG og revaskulariseringer, der ville kunne undgås ved at bruge MPS som *gatekeeper* til de invasive procedurer.

## Materiale og metoder

### Patienter

I alt 972 patienter, der var henvist konsekutivt på nævnte indikation til elektiv KAG på Odense Universitetshospital fra den 1. oktober 1999 til den 29. november 2001, kunne indgå. På grund af en begrænset MPS-kapacitet blev i alt 420 patienter sorteret fra på basis af en række kriterier, hvoraf de vigtigste var alder >75 år, diabetes mellitus og tidligere diagnosticeret iskæmisk sygdom hos patienter, der var i behandling eller gik til kontrol på den kardiologiske afdeling. Af de resterende 552 patienter gav 516 informeret samtykke til at deltage i studiet, som var godkendt af den lokale videnskabetiske komite. Hos ni af disse kunne MPS ikke gennemføres (grundet bradykardi, klaustrofobi mv.), hvorfor studiepopulationen omfattede 507 patienter med følgende karakteristika: kvinder:mænd 205:302, gennemsnitsalder 57,6 år (standarddeviation (SD) 9,2), arteriel hypertension 67%, tidligere myokardieinfarkt 18%, tidligere PCI 7%, tidligere CABG 8%. I alt 48% var i behandling med betareceptorblokerende midler, 27% fik calciumantagonister, og 16% indtog nitratpræparater med protraheret virkning.

### Klinisk bedømmelse

Umiddelbart før MPS blev alle patienter udspurgt og undersøgt klinisk af den samme læge, som efter gængse retningslinjer vurderede, om de havde typisk angina, atypisk angina, ikkekardial angina eller ikke angina, ligesom han bedømte smertegraden i henhold til Canadian Cardiovascular Society (CCS).

### Myokardieskintigrafi

Ved MPS blev der anvendt tomografisk gammakamerateknik med endags hvile-stress-dobbeltisotopprotokol [4]. Stress var ergometercykling (n = 223) eller farmakologisk vasodilatation (n = 284). Alle undersøgelser blev bedømt blindt af to af hinanden uafhængige observatører, som var uden kendskab til øvrige oplysninger. Der blev anvendt semikvantitativ vurdering af tomogrammer i tre på hinanden vinkelretstående planer og et femtrins (0-4) scoresystem i en 20-segment-model. Perfusionsdefekter, som var til stede både i hvile og under stress fik betegnelsen fikserede. Forværring eller fremkomst af nye defekter under stress var udtryk for reversibilitet. Studier med både reversible og fikserede defekter blev kategoriseret som værende reversible. Den diagnostiske sikkerhed af MPS-metoden er rapporteret andetsteds [4].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tablet 1.** Type og sværhedsgrad af brystmerter og angiografiske fund i relation til myokardieperfusion og valg af behandling.

	Myokardieperfusion og valg af behandling					
	normal n (%)	PCI/ CABG n/n	reversibel n (%)	PCI/ CABG n/n	fikseret n (%)	PCI/ CABG n/n
<i>Smertetype</i>						
Ingen angina (n = 30)	20 (67)	3/0	8 (27)	1/3	2 (7)	0/2
Nonkardial angina (n = 53)	38 (72)	1/0	11 (21)	1/2	4 (7)	0/0
Atypisk angina (n = 134)	79 (59)	2/3	44 (33)	9/12	11 (8)	0/1
Typisk angina (n = 290)	121 (42)	13/5	138 (47)	44/56	31 (11)	7/3
I alt (n = 507)	258 (51)	19/8	201 (40)	55/73	48 (9)	7/6
<i>CCS-grad<sup>a</sup></i>						
Grad 0 (n = 30)	20 (67)	3/0	8 (26)	1/3	2 (7)	0/2
Grad 1 (n = 197)	130 (66)	4/5	53 (27)	12/15	14 (7)	1/1
Grad 2 (n = 242)	99 (41)	11/3	113 (47)	33/43	30 (12)	6/3
Grad 3 (n = 38)	9 (24)	1/0	27 (71)	9/12	2 (5)	0/0
I alt (n = 507)	258 (51)	19/8	201 (40)	55/73	48 (9)	7/6
<i>Koronararteriografi</i>						
0-karsygdom (n = 252)	192 (76)	0/0	38 (15)	0/0	22 (9)	0/0
1-karsygdom (n = 79)	19 (24)	12/0	50 (63)	33/13	10 (13)	4/1
2-karsygdom (n = 67)	19 (28)	7/5	43 (64)	15/22	5 (8)	2/0
3-karsygdom (n = 78)	5 (6)	0/3	64 (82)	7/38	9 (12)	1/5
I alt (n = 476)	235 (49)	19/8	195 (41)	55/73	46 (10)	7/6

PCI = perkutan koronarintervention; CABG = koronar bypassoperation; CCS = Canadian Cardiovascular Society.

a) Ingen patienter havde CCS-grad 4.

Reproduced in Danish in a slightly modified form by permission of Oxford University Press.

**Tablet 2.** Estimering af antal undgåelige<sup>a</sup> koronararteriografier og revaskulariseringer i hele den konsekutive serie på 972 patienter. Projektioner baseret på observerede hyppigheder i studiematerialet og formodede hyppigheder i hele serien svarende til en reduktion af raten af normal perfusion med en faktor på 0,77.

Myokardieskintografi	Koronararteriografier (%)				Revaskulariseringer (%)			
	normal	reversibel	fikseret	i alt	normal	reversibel	fikseret	i alt
<i>Studiematerialet (n = 507)</i>								
Observerede	49,4	41,0	9,7	100	16,1	76,2	7,7	100
Undgåelige	49,4	0,0	7,8	57,2	16,1	0,0	6,2	22,3
<i>Hele serien (n = 972)</i>								
Observerede	38,0	50,1	11,9	100	12,4	79,6	8,0	100
Undgåelige	38,0	0,0	9,5	47,5	12,4	0,0	6,4	18,8

a) Undgåelige: alle interventioner hos patienter med normal perfusion og fire ud af fem af interventionerne hos patienter med fikserede defekter.

Reproduced in Danish in a slightly modified form by permission of Oxford University Press.

### Koronararteriografi

Selektiv KAG blev udført hos 476 af de 507 studiepatienter med et median interval på 54 dage efter MPS med brug af standardteknik og subjektiv visuel vurdering. KAG blev desuden udført hos 407 af de ikkeinkluderede patienter. En diameterreduktion på  $\geq 50\%$  (bedømt ved *eye balling*) i en epikardial koronararterie angav en signifikant stenose.

### Behandling

Beslutning om PCI, CABG eller anden/ingen behandling blev truffet ud fra anamnese, klinik og KAG efter Kardiologisk Afdelingsstandardprincipper, uden at resultatet af MPI var kendt.

### Statistisk vurdering

Der blev anvendt deskriptiv statistik med brug af procenter

for diskrete variable og median eller middelværdi og standardværdier for kontinuerlige variable.

### Resultater

**Tablet 1** giver et overblik over MPS-fund (n = 507) og valg af behandling i relation til type og sværhedsgrad af brystmerter samt de angiografiske fund (n = 476). **Tablet 2** viser beregningen af antal KAG og revaskulariseringer, der ville kunne spares i hele materialet (n = 972).

### Diskussion

Halvdelen af vores patienter havde normal myokardieperfusion, og den anden halvdel havde abnorm myokardieperfusion med en 4:1-ratio mellem reversible og fikserede defekter (Tablet 1). Andelen af normale fund forekommer at være høj,

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

men er på linje med andelen i et stort amerikansk multicenterstudie, hvori man fandt normal MPS hos 43% af 5.423 patienter med stabil angina pectoris, som blev sendt direkte til KAG uden forudgående MPS [2]. Det tyder på, at hyppigheden af normal perfusion i denne patientkategori er forholdsvis høj også i Danmark, selv de anvendte eksklusionsårsager taget i betragtning. Hos 42% af patienterne med typisk angina var MPS normal (Tabel 1), hvilket viser, at den kliniske vurdering af disse patienter er usikker. Heri kan ligge forklaringen på, at 10% af patienterne med normal perfusion og 27% af dem med fikserede defekter gennemgik PCI eller CABG, idet indikationen herfor traditionelt er symptom- og KAG-drevet, mens omvendt revaskularisering ikke blev foretaget hos 36% af de patienter, der ved MPS viste sig at have reversible defekter (Tabel 1).

Det er en begrænsning ved vores studie, at ikke alle fik udført MPS, hvorved visse patientkategorier med forøget risiko for koronarsygdom (alder >75 år, diabetes mellitus) blev frasorteret og efterlod et studiemateriale med en risiko, der var lavere end gennemsnittet i hele serien af patienter (n = 972). Ved at sammenholde hyppigheden af normal MPS med frekvensen af insignifikant koronarsygdom hos de 91% af den konsekutive serie, som fik foretaget KAG, kunne vi imidlertid korrigerer for dette (Tabel 2).

Forudsætter man, at alle patienter med normal MPS og fire ud af fem af patienterne med fikserede perfusionsdefekter er uden behov for KAG og PCI/CABG, ville konsekvensen i studiepopulationen af at lade resultatet af MPS bestemme, om patienterne skal til KAG og eventuelt revaskularisering, være, at man ville spare 57% af KAG'erne og 22% af revaskulariseringerne. Selv om vi antog, at hyppigheden af normal perfusion i hele den konsekutive serie var 0,77 gange så lav, ville vi stadig spare 48% af KAG'erne og 19% af revaskulariseringerne (Tabel 2). Primær MPS kunne desuden formentlig betyde, at en hel del af de patienter, der havde reversible perfusionsdefekter og ikke fik foretaget PCI eller CABG (Tabel 2), ville have gennemgået en sådan behandling, uden at man ud fra vores arbejde dog kan sige præcis hvor mange.

Resultaterne af såvel amerikanske som europæiske studier tyder på, at patienter med normal perfusion har en bedre prognose, når de ikke gennemgår de invasive procedurer [1, 2, 5]. En normal MPS indebærer en risiko for fremtidige *cardiac events* (død og ikkefatal myokardieinfarkt) på <1% pr. år, i visse grupper så lav som 0,5% pr. år [6]. Til sammenligning varierer risikoen for alvorlige komplikationer ved KAG (akut myokardieinfarkt, apopleksi, nyresvigt etc.) fra 0,2% til >1% [7], mens risikoen ved CABG og PCI svinger fra 3% til >10%, afhængigt af typen af karlæsion, patientens alder, hjertets pumpefunktion, konkurrerende sygdomme og antal gentagne KAG og PCI/CABG [8, 9]. Dette taler for en »ikkeinvasiv politik« hos patienter med normal perfusion, også selv om de tilsyneladende har angina pectoris. Hos denne kategori af patienter bør ekstrakardiale undersøgelser ofte overvejes. Hos

patienter med fikserede (»irreversible«) perfusionsdefekter kan man generelt ikke forvente gavn af PCI/CABG [3]. I et nyere arbejde baseret på det samme materiale har vi vist, at koronar revaskularisering ikke mindsker angina pectoris hos gruppen af patienter med fikserede perfusionsdefekter [10].

Imod en strategi med primær MPS som *gatekeeper* for henvisning til KAG har det været fremført, at man med MPS i sjældne tilfælde kunne overse udbredte perfusionsforstyrrelser hos patienter med f.eks. angiografisk trekarsygdom og/eller hovedstammelæsion. I vort studiemateriale havde kun fem (1,1%) af de 476 patienter, som gennemgik KAG, normale forhold ved MPS trods alvorlig koronarsygdom og var således i risiko for at blive »overset«. Hos denne patientkategori vil fortsatte og typiske angina pectoris-symptomer formentlig stadig afgive indikation for KAG trods normale forhold ved MPI. Det er desuden blevet anført, at først og fremmest angina pectoris, og ikke hypoperfusion, er indikationen for koronar revaskularisering hos disse patienter [5]. I faglige retningslinjer anbefaler man, at patienter med typisk angina pectoris og/eller svære brystmerter – specielt ved samtidig tilstedeværelse af kardielle risikofaktorer – henvises direkte til KAG og eventuel efterfølgende revaskularisering. Blandt vores 290 patienter med typisk angina havde en stor del som anført normal perfusion, og eftersom mindre end 10% af vore patienter havde svære brystmerter, ville en fastholden af princippet om at henvise disse direkte til KAG have ringe indflydelse på konsekvenserne af at bruge MPS som primær undersøgelse.

Sammenfattende vil brugen af MPS som *gatekeeper* for invasive procedurer hos patienter med kendt eller formodet stabil angina pectoris spare et betydeligt antal KAG og revaskulariseringer, som med fordel kunne tilbydes andre typer af patienter, der har større behov. Randomiserede studier til bekræftelse heraf anbefales.

Korrespondance: Poul Flemming Højlund-Carlsen, Nuklearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: pfhc@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 21. november 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Sekretær Anne-Marie Møller, sekretær Bente Wichmann og overlæge Hans Micklej, Kardiologisk Afdeling B takkes for værdifuld hjælp. Desuden takkes personalet på Nuklearmedicinsk Afdeling, især sekretær Anette Albæk og bioanalytiker Karina Madsen og bioanalytiker Tina Godskesen. Kollegerne i MILES-studiegruppen takkes for samarbejde og bidrag til dataindsamling. MILES-studiet er blevet støttet af bevillinger fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet (SU-71-97), Hjerteforeningen (nr. 97-1-3-58-22475), Novo Nordisk Fonden samt NORDUnet Scandinavia.

This article is based on a study first reported in the European Heart Journal 2005;167:29-34. Epub Sep. 23.

## Litteratur

- Underwood SR, Godman B, Salyani S et al. Economics of myocardial perfusion scintigraphy in Europe – The EMPSRE study. *Eur Heart J* 1999;20:157-66.
- Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of pre-catheterization ischaemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:661-9.
- Iskandrian AE. Viability assessment: clinical applications. I: Iskandrian AE,

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

- van der Wall EE, red. Myocardial viability. 2nd ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:199-227.
- Johansen A, Højlund-Carlsen PF, Christensen HW et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging in a study population without referral bias. *J Nucl Cardiol* 2005;12:530-7.
  - Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002. [www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf) /mar. 2005.
  - Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging). (2003). American College of Cardiology Web Site. <http://www.acc.org/clinical/guidelines/radio/index.pdf> /mar. 2005.
  - Gobel FL, Stewart WJ, Campeau L et al. Safety of coronary arteriography in clinically stable patients following coronary bypass surgery. *Post CABG Clinical Trial Investigators. Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:376-81.
  - Pell JP, Walsh D, Norrie J et al. Outcomes following coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era: a prospective study of all 9890 consecutive patients operated on in Scotland over a two year period. *Heart* 2001;85:662-6.
  - Krone RJ, Shaw RE, Klein LW et al. ACC-National Cardiovascular Data Registry. Evaluation of the American College of Cardiology/American Heart Association and the Society for Coronary Angiography and Interventions lesion classification system in the current »stent era« of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2003; 92:389-94.
  - Johansen A, Højlund-Carlsen PF, Christensen HW et al. Use of myocardial perfusion imaging to predict the effectiveness of coronary revascularisation in patients with stable angina pectoris. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:1363-70. Epub Apr. 12.

## Dyslipoproteinæmi – en riskofaktor for både arteriel og venøs trombose?

Overlæge Lars B. Nielsen, e-mail: [larsbo@rh.dk](mailto:larsbo@rh.dk) & professor Søren K. Moestrup

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling, og Aarhus Universitet, Medicinsk Biokemi og Klinisk Biokemisk Afdeling

Selv om det biokemiske endepunkt for venøs og arteriel trombose – dvs. dannelse af en intravaskulær blodprop – er ens, deler de to kliniske scenarier kun sjældent risikofaktorer, og principperne for forebyggelse af arteriel versus venøs trombose er væsentligt forskellige. Forebyggelse af arteriel trombose involverer reduktion af de klassiske risikofaktorer (hypertension, rygning, diabetes og dyslipidæmi (højt lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol og lavt højdensitetslipoprotein (HDL)) og trombocytæmmende medikamentel behandling, mens forebyggelsen af venøs trombose er baseret på antikoagulationsbehandling med lavmolekylært heparin og vitamin K-antagonist(er).

I sommeren 2005 blev det rapporteret, at mænd <55 år med venøs trombose havde lavere HDL-kolesterol og apolipoprotein (apo)-AI-koncentrationer og færre HDL-partikler i plasma end en kontrolgruppe af raske mænd [1]. Modsat var der en tendens til højere LDL-kolesterol og apo-B-koncentration og flere LDL-partikler i plasma i gruppen med venøs trombose. Når man inddelte deltagerne i studiet i kvartiler baseret på plasma apo-B/apo-AI-ratioen, var odds-ratio for venøs trombose 6,3 (95% konfidensinterval = 1,9-21%) i gruppen med den højeste apo-B/apo-AI-ratio sammenlignet med gruppen med den laveste apo-B/apo-AI-ratio. Odds-ratioen er af samme størrelsesorden som den relative risikoøgning for venøs trombose ved arvelige defekter i pro- og antikoagulative faktorer (f.eks. mangel på protein C, S, eller antitrombin eller mutationer i generne for faktor (F) II og V). Resultatet indikerer derfor, at dyslipoproteinæmi kan være en risikofaktor for venøs trombose. Hypotesen støttes af, at forekomsten af venøs trombose synes at være reduceret hos personer, der er i kolesterolsænkende behandling med statiner, både i et retrospektivt kohortestudium [2] og i en post hoc-sammenligning af statinbehandlede versus ikkebehandlede postmenopausale kvinder i Heart and Estrogen/Progestin Replacementstudiet (HERS) [3]. I HERS var incidensen af venøs trombose hos statinbehandlede patienter 45% af incidensen hos ikke-behandlede.

Dannelse af trombin er essentiel for blodkoagulationen

Både pro- og antikoagulative proteinkomplekser dannes på fosfolipidoverflader

Lipoproteiner indeholder fosfolipider og interfererer med koagulationssystemet

Dyslipoproteinæmi er muligvis en ny risikofaktor for venøs trombose