

Metoder til bestemmelse af levedygtigt myokardie hos patienter med hjertesvigt

Thamilini Umaramanan^{1,2}, Bhupendar Tayal², Svend Eggert Jensen^{2,3} & Lars J. Petersen^{1,3}

STATUSARTIKEL

1) Nuklearmedicinsk

Afdeling, Aalborg

Universitetshospital

2) Kardiologisk Afdeling,

Aalborg Universitetsho-

spital

3) Klinisk Institut,

Aalborg Universitet

Ugeskr Læger

2014;176:VO1140056

Iskæmisk hjertesygdom (IHS) er associeret med betydelig morbiditet og mortalitet [1]. Ved svær IHS kan blodforsyningen til myokardiet være utilstrækkelig til, at det kan opretholde sin funktion. Ved kronisk IHS kan myokardiet opretholde viabilitet, men være dysfunktionerende. Afhængig af omfang og lokalisation af de kronisk iskæmiske forandringer kan dette give sig udslag i et regionalt eller globalt kardialt funktionstab. Genoprettelse af den normale blodforsyning til det kronisk iskæmiske område ved revaskularisering i form af perkutan koronarintervention eller koronar bypasskirurgi (CABG) kan potentielt genoplive den slumrende hjertemuskel (*hibernating myocardium*) og derved potentielt bedre hjertets pumpefunktion (LVEF), reducere patientens symptomer og bedre prognosen. Dette er imidlertid kun relevant, hvis der er levedygtigt, men dysfunktionerende myokardie. En række undersøgelsesmetoder anvendes til påvisning af myokardiel viabilitet [2]. I undersøgelse af de enkelte billeddiagnostiske metoder har man primært fokuseret på funktionsbestemmelse af de enkelte myokardiesegmenter, mens den globale hjertefunktion og klinisk relevante parametre kun har været undersøgt i et mindre antal studier. De fleste studier er lavet med én metode, hvilket vanskeliggør en direkte sammenligning af metodernes diagnostiske egenskaber. Direkte sammenligning af de enkelte metoder er kun udført i et yderst begrænset omfang.

I denne statusartikel har vi lavet et resume af den eksisterende viden om viabilitetsmålinger på segmentniveau, systematisk søgt på komparative studier med mindst to metoder hos samme patienter, samlet vores viden fra nyere kliniske studier og resumeret



FORKORTELSER

CABG = koronar bypassoperation

CT = computertomografi

IHS = iskæmisk hjertesygdom

LVEF = hjertets pumpefunktion

LVEH = venstre ventrikels uddrivningsfraktion

MPI = myokardiescintigrafi

MR = magnetisk resonans

PET = positronemissionstomografi

SE = stressekkokardiografi

anbefalinger for viabilitetsmålinger i de nyeste kliniske retningslinjer.

PATOFYSIOLOGI

Tennant & Wiggers påviste for mere end 80 år siden, at akut iskæmi med efterfølgende normalisering af gennemblødningen hos hunde kortvarigt forringede myokardiets kontraktile funktion, såkaldt *stunning*. *Hibernating myocardium* er derimod en tilstand af længerevarende dysfunktionelt myokardie sekundært til kronisk, svær iskæmi [3]. På cellulært niveau involverer hibernation bevaret membranintegritet, intakte mitokondrier, konserveret glukose- og fedtsyremetabolisme og bevaret hvilepotentiale. Identifikation af viabelt myokardie giver forhåbning om, at revaskularisering kan medføre forbedring af LVEF og patientens symptomer samt bedret langtidsprognose [4].

BILLEDDIAGNOSTISKE METODER

I de eksisterende metoder definerer man viabilitet ud fra forskellige parametre, såsom segmentær perfusionsfordeling, kontraktionsmønster og kontrastopladdning, hvorfor metoderne per se ikke er direkte sammenlignelige [3]. For en detaljeret gennemgang af de anførte metoder henvises til nyere oversigtsartikler [2, 5]. Metodernes karakteristika er skitseret i **Tabel 1**.

Positronemissionstomografi

Positronemissionstomografi (PET) betragtes som guldstandard til påvisning af myokardiel viabilitet [6]. Omfanget af myokardiel viabilitet vurderes ved sammenligning af henholdsvis perfusion og metabolisme. Oftest bestemmes perfusionen kvantitativt med PET-teknik vha. radioaktive sporstoffer som ¹³N-ammoniak, ¹⁵O-vand eller rubidium-82. Metabolisme vurderes langt overvejende ved cellulær optagelse af den ¹⁸F-mærkede glukoseanalog fluordeoxyglukose. Bevaret metabolisme i iskæmiske segmenter indikerer cellulær viabilitet (**Figur 1**).

Stressekkokardiografi

Ved stressekkokardiografi (SE) anvender man oftest lave doser af dobutamin til detektion af viabilitet. Ved dobutamin-SE induceres der primært et ionotrop re-

spons og kun et begrænset kronotropt respons. Det stressinducerede, segmentære kontraktionsmønster vurderes ekkokardiografisk. Hvis myokardiets segmenter i hvile er hypokinetiske, men bedres under stress, er der tale om viabilitet [7].

Magnetisk resonans-skanning

Magnetisk resonans (MR)-skanning anvendes i stigende grad til påvisning af viabilitet. Der forligger en nyligt publiceret metaanalyse af MR-skanning til vurdering af viabilitet [8]. En række parametre anvendes i forbindelse med MR-skanning til påvisning af viabilitet, såsom slutdiastolisk vævtykkelse, stress-MR-skanning og kontrastforstærket, *late-enhancement*-MR-skanning. Hver af disse har forskellige diagnostiske værdier til påvisning eller afvisning af viabilitet [8].

Myokardiescintigrafi

Ved myokardiescintigrafi (MPI) visualiserer man venstre ventrikels perfusion semikvantitativt. Radioaktive isotoper som thallium-201 eller technetium-99^m-mærket sestamibi eller tetrofosmin injiceres intravenøst. Optagelse af de radioaktive sporstoffer i myokardiet afhænger i høj grad af den myokardielle perfusion, men radioaktivt stof optages kun i væv med intakte mitokondrier. MPI med PET-isotopen rubidium-82, der muliggør kvantitative analyser, er ved at blive indført som rutine på flere afdelinger.

SAMMENLIGNING AF DIAGNOSTISKE METODER

I en række studier har man undersøgt de diagnostiske egenskaber ved hver metode med hovedvægt på kontraktilitet i de enkelte segmenter af myokardiet [4, 9, 10]. Forskelle i patientpopulationer, intervention og opfølgning gør det vanskeligt at vurdere resultater på tværs af studierne. Som led i et systematisk review af studier med to eller flere metoder anvendt hos samme patientpopulation før operation med postoperativ opfølgning har vi fundet næsten 40 artikler, hvoraf man i hovedparten alene sammenlignede viabilitet på segmentniveau. I ti artikler angav man komparative data for LVEF, og kun i fem af dem oplyste man den prædiktive værdi af antallet af viable segmenter for postoperativ bedring af LVEF, ofte kategoriseret som > 5% bedring af LVEF i hvile. I enkelte studier fandt man en sådan association for viable segmenter målt med henholdsvis PET [11] og MPI [12, 13], mens man i hovedparten af studierne med SE ikke kunne finde en sådan association. Der er ingen sådanne data for MR-skanning. Analyse af bedring af LVEF, der blev målt med flere metoder hos patienterne, har vist modstridende resultater [14, 15]. Patienter med og uden bedring af hvile-LVEF efter succesfuld revaskularisering har vist sig at have sammenlignelig forbedring af LVEF bestemt under stress [16]. Den prognostiske værdi af bedring af stress-LVEF er uafklaret. Vurdering af arbejdskapacitet efter intervention er undersøgt i få studier. Mar-



TABEL 1

Oversigt over de væsentligste karakteristika og faktorer, der har betydning for valg af skanningsmetode til påvisning af viabilitet.

	PET	SE	MPI	MR-skanning
Diagnostisk princip	Glukoseoptagelse i iskæmisk myokardie	Vægbevægelse	Perfusion i myokardie	Vægbevægelse og anatomi
Anses for at være	Guldst andard	Anvendelig	Anvendelig	Interessant
Tilgængelighed	Begrænset	Udbredt	Udbredt	Udbredt
Anvendelse i praksis	Moderat	Beskeden	Moderat	Moderat
<i>Patientforhold</i>				
Klaustrofobi	Moderat	Ingen	Let	Udtalt
Adipositas	Ingen	Dårligt indblik	Ingen	Diameter på gantry
Andet	Vægtbegrænsning på kameraet Blodsukker ved diabetes	Andre tilstande med dårlige akustiske forhold	Vægtbegrænsning på kameraet Ingen	Vægtbegrænsning på skanner Metalgenstande i kroppen
Observatøraftængighed	Nej	Ja	Nej	Nej
Anatomisk resolution	Moderat	Lav	Moderat	Høj
Undersøgelsestid	80 min (heraf ventetid 60 min)	60-90 min	80 (heraf ventetid 60 min)	20-45 min
Radioaktiv stråling	Ja	Nej	Ja	Nej

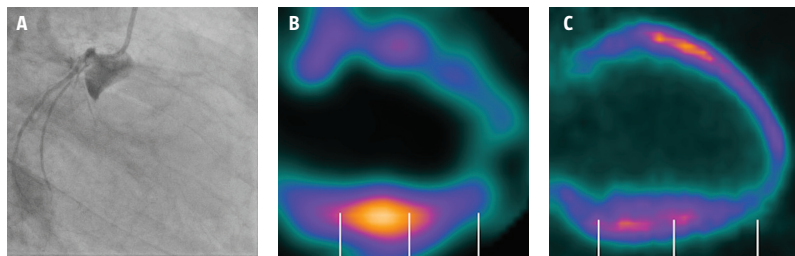
CT = computertomografi; MPI = myokardiescintigrafi; MR-skanning = magnetisk resonans-skanning; PET = positronemissionstomografi; SE = stressekkokardiografi.

a) Ofte laves både PET og MPI i kombination med lavdosis-CT, som anvendes som korrektion for dæmpning af radioaktiv stråling og anatomisk lokalisering.

b) Undersøgelsestider kan variere afhængigt af apparatur og procedurer. Optagetid for MPI er for hvileoptagelse alene (MPI laves oftest som kombineret hvile- og stressoptagelse over 2 dage for at man tillige kan vurdere reversibel iskæmi).

 FIGUR 1

En patient med iskæmisk hjertesygdom. **A.** En koronararterieografi viser kronisk total okklusion af *left anterior descending artery*. **B.** En myokardiescintigrafi med patienten i hvile viser tilsvarende nedsat perfusion i *left anterior descending artery's* forsyningsområde, forvæggen (horizontale tværsnit). **C.** ^{18}F -mærkede glukoseanalog fluorodeoxyglukose/positronemissionstomografi viser bevaret viabilitet i samme område.



wick *et al* fandt, at man med PET, men ikke SE, kunne prædiktere bedring i arbejdskapacitet efter intervention [17]. Tilsvarende fandt Wiggers *et al*, at PET-identificerede viable segmenter korrelerede med postinterventionel øgning i arbejdsinduceret stigning i plusblodtryksprodukt, mens forandringer, der var påvist ved SE, ikke havde en sådan prædiktiv værdi [15]. Ingen sammenlignende studier indeholder data for kardiovaskulære hændelser eller død.

KLINISK VÆRDI AF VIABILITETSMÅLING

Man har i et stort antal retrospektive studier påvist klinisk værdi af måling af viabilitet [4, 9, 10]. I en metaanalyse fra 2002 omfattende 24 studier med i alt 3.088 patienter undersøgte man sammenhængen mellem forekomsten af myokardiel viabilitet ved noninvasiv billeddiagnostik og forbedret overlevelse efter revaskularisering hos patienter med kronisk IHS og nedsat LVEF [9]. I metaanalysen fandt man en stærk association mellem revaskularisering og forbedret overlevelse. Hovedparten af de inkluderede studier var ukontrollerede og retrospektive. Inden for de seneste år er der publiceret en række prospektive,

randomiserede kliniske forsøg, der resultatmæssigt står i kontrast til tidligere retrospektive studier [3, 18]. Studierne The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART) [19], PET and Recovery Following Revascularization Phase 2 (PARR-2) [20] og Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) [21, 22] er de væsentligste. I HEART-studiet kunne man kun rekruttere 138 ud af 800 planlagte patienter, og de negative resultater skal derfor tages med stort forbehold. I PARR-2-studiet blev 430 patienter med iskæmisk kardiomyopati randomiseret ligeligt til revaskularisering med eller uden forudgående PET. Det kombinerede primære endepunkt var sammensat af pludselig hjertedød, akut myokardieinfarkt og genindlæggelse af kardial årsag. Inden for en opfølgningstid på et år var der ingen signifikant forskel på de to arme. I STICH-studiet randomiseredes 1.212 patienter med IHS og LVEF < 35% til CABG eller optimal medicinsk behandling [21]. Af disse patienter blev 610 inkluderet i et viabilitetsstudie med MPI og/eller SE [22]. Efter korrektion for baggrundsvariable var der ingen signifikant forskel på de to behandlingsgrupper. Der har været nogen diskussion om metode, fund og fortolkninger af disse studier, både PARR-2- [23] og specielt STICH-studiet [3, 24-26]. Ligeledes er selektion af patienter til viabilitetsmålinger blevet diskuteret, specielt varighed og sværhedsgrad af den systoliske dysfunktion [3]. Det falder uden for rammerne af denne artikel at diskutere disse forhold i detaljer, men studierne rejser fortsat debat om behov for påvisning af viabilitet ved udredning af patienter med iskæmisk kardiomyopati.

REKOMMANDATION AF VIABILITETSMÅLINGER I KLINISKE RETNINGSLINJER

Rekommandationer for viabilitetsundersøgelser i de nyeste kliniske retningslinjer er gennemgået og angivet med et minimum af omskrivning af de nogle steder lidt uklare anbefalinger. I en fælles rekommandation fra American College of Cardiology Foundation/American Heart Association fra 2013 angives det, at noninvasiv billeddannelse til påvisning af iskæmi og viabilitet er fornuftig hos patienter med nyopdaget hjerteinsufficiens og kendt IHS uden angina, medmindre patienten ikke er kandidat til revaskularisering (rekommandationsniveau IIa, evidensniveau C) [27]. Vurdering af viabilitet er endvidere fornuftigt i udvalgte tilfælde, hvor revaskularisering planlægges hos patienter med hjerteinsufficiens og IHS (rekommandationsniveau IIa, evidensniveau B). Endvidere angives det, at viabilitet bør være dokumenteret i de berørte segmenter, hvis CABG overvejes ved LVEF 35-50% og signifikant flerkarssygdom eller proksimal *left anterior descending artery*-stenose (rekommanda-

FAKTABOKS

Kronisk iskæmisk hjertesygdom kan medføre dysfunktionelt myokardie (*hibernating myocardium*).

Hibernating myocardium er en reversibel tilstand, som potentielt kan bedres efter revaskularisering.

Påvisning af viabilitet kan ske ved positronemissionstomografi (PET), magnetisk resonans (MR)-skanning, myokardiescintigrafi og stressekkokardiografi.

PET med påvisning af ^{18}F -mærket fluorodeoxyglukose-optagelse anses for at være guldstandarden for viabilitet.

Mange centre i verden råder ikke over PET-skannere, hvorfor især ekkokardiografi og MR-skanning anvendes til påvisning af viabilitet.

tionsniveau IIa, evidensniveau B), mens CABG på samme indikation med LVEF < 35% udføres uafhængigt af, om viabilitet er påvist eller ej (rekommendationsniveau IIb, evidensniveau B). I kliniske retningslinjer fra European Society of Cardiology 2012 [28] angives det, at vurdering af myokardieperfusion/iskæmi bør overvejes hos udvalgte patienter, hvor man har mistanke om hjertesvigt på iskæmisk basis, for at belyse forekomsten af reversibel iskæmi og viabelt myokardie forud for revaskularisering (rekommendationsniveau IIa, evidensniveau C). Selskabet fraråder, at der foretages revaskularisering hos patienter med kronisk hjertesvigt og systolisk dysfunktion uden angina og uden viabilitet (rekommendationsniveau III, evidensniveau C). I Dansk Cardiologisk Selskabs vejledning om hjerterinsufficiens fra 2007 anføres det, at patienter med hjerterinsufficiens og angina bør undersøges med koronararteriografi og revaskulariseres, hvis det er muligt. Patienter uden sikker angina bør tilbydes koronararteriografi. Hvis der påvises stenoser i koronararterierne, som forsyner større områder af venstre ventrikel, og er disse kar revaskulariserbare, kan omfanget af viabelt myokardie vurderes [29]. Overordnet, på tværs af kliniske retningslinjer, anbefaler man således revaskularisering af patienter med angina pectoris og hjerterinsufficiens samt af anginafri patienter med svær, iskæmisk kardiomyopati uden forudgående undersøgelse af viabilitet. Vurdering af viabilitet synes derimod at være indiceret hos patienter med IHD uden angina og moderat nedsat LVEF.

KONKLUSION

Værdien af påvisning af myokardiel viabilitet med henblik på at forudsige den kliniske effekt af revaskularisering af patienter med kronisk IHS og nedsat LVEF er fortsat uafklaret. Eventuelle forskelle mellem metoderne forventes afklaret i det igangværende Alternative Imaging Modalities in Ischemic Heart Failure-studie, der er det hidtil største randomiserede forsøg med mere end 1.200 patienter med hjertesvigt på iskæmisk basis, hvor brug af MPI sammenlignes med brug af PET og MR-skanning til vurdering af iskæmi og viabilitet [30]. Hvilke patientgrupper, som skal undersøges, diskuteres fortsat [3].

SUMMARY

Thamilini Umaramanan, Bhupendar Tayal, Svend Eggert Jensen & Lars J. Petersen:

Methods for detection of myocardial viability in patients with heart failure

Ugeskr Læger 2014;176:V01140056

Myocardial ischaemia may lead to impaired function of the myocardium. Chronic severe myocardial ischaemia may lead to hibernation, a vegetative state with long-lasting dysfunction of the heart. Hibernation is a potentially reversible condition, which may respond to successful revascularization. If myocardial viability is proven, revascularization of the myocardial territory in question might translate into improved subject prognosis. We present an overview of the existing literature on methods for detection of myocardial viability, and the clinical effects of revascularization.

KORRESPONDANCE: Lars J. Petersen, Nuklearmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Hobrovej 18-22, 9000 Aalborg. E-mail: lajp@rn.dk

ANTAGET: 25. marts 2014.

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7.7.2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. WHO, Media centre, Fact sheet N°310, 2008. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html (20. mar 2014).
2. Katikireddy CK, Mann N, Brown D et al. Evaluation of myocardial ischemia and viability by noninvasive cardiac imaging. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:55-73.
3. Shah BN, Khattar RS, Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur Heart J* 2013;34:1323-36.
4. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A et al. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med* 2007;48:1135-46.
5. Dowsley T, Al-Mallah M, Ananthasubramaniam K et al. The role of noninvasive imaging in coronary artery disease detection, prognosis, and clinical decision making. *Can J Cardiol* 2013;29:285-96.
6. Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2005;5:1-167.
7. Tomlinson DR, Becher H, Selvanayagam JB. Assessment of myocardial viability: comparison of echocardiography versus cardiac magnetic resonance imaging in the current era. *Heart Lung Circ* 2008;17:173-85.
8. Romero J, Xue X, Gonzalez W et al. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:494-508.
9. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.
10. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:147-86.
11. Pasquet A, Lauer MS, Williams MJ et al. Prediction of global left ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2000;21:125-36.
12. Pace L, Perrone-Filardi P, Storto G et al. Prediction of improvement in global left ventricular function in patients with chronic coronary artery disease and impaired left ventricular function: rest thallium-201 SPET versus low-dose dobutamine echocardiography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1740-6.
13. Spinelli L, Petretta M, Cuocolo A et al. Prediction of recovery of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison between 99mTc-sestamibi cardiac tomography and low-dose dobutamine echocardiography. *J Nucl Med* 1999;40:1683-92.
14. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1152-61.
15. Wiggers H, Nielsen TT, Botcher M et al. Positron emission tomography and low-dose dobutamine echocardiography in the prediction of postrevascularization improvement in left ventricular function and exercise parameters. *Am Heart J* 2000;140:928-36.
16. Rizzello V, Poldermans D, Biagini E et al. Improvement of stress LVEF rather than

- rest LVEF after coronary revascularisation in patients with ischaemic cardiomyopathy and viable myocardium. *Heart* 2005;91:319-23.
17. Marwick TH. Use of standard imaging techniques for prediction of postrevascularization functional recovery in patients with heart failure. *J Card Fail* 1999;5:334-46.
 18. Chareonthitawee P, Gersh BJ, Panza JA. Is viability imaging still relevant in 2012? *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:550-8.
 19. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). *Eur J Heart Fail* 2011;13:227-33.
 20. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-12.
 21. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
 22. Bonow RO, Maurer G, Lee KL et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25.
 23. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1060-8.
 24. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R. Is viability still viable after the STICH trial? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:219-26.
 25. Buckberg GD, Athanasuleas CL, Wechsler AS et al. The STICH trial unravelled. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1024-7.
 26. Rouleau JL, Michler RE, Velazquez EJ et al. The STICH trial: evidence-based conclusions. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1028-30.
 27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-e319.
 28. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
 29. Egstrup K, Eiskjær H, Gustafsson F et al. Hjeriteinsufficiens. 2007. www.cardio.dk/dcs/arbejdsgrupper/dcs-arb-gruppe-hjeriteinsufficiens (20. mar 2014).
 30. O'Meara E, Mielniczuk LM, Wells GA et al. Alternative Imaging Modalities in Ischemic Heart Failure (AIMI-HF) IMAGE HF Project I-A: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:218.