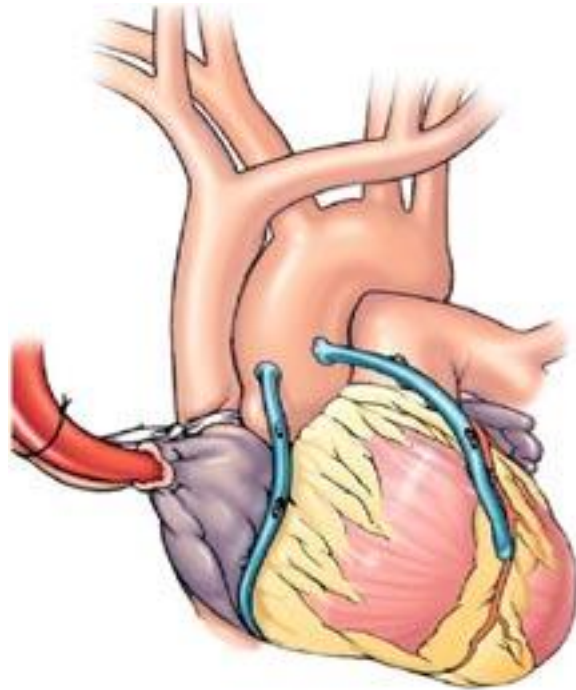


**Er bruk av intravasalt administrerte vasoaktive
medikamenter assosiert med okklusjon av bypassgraft
til hjertet?**



5.årsoppgave, Stadium IV

Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Lena Pettersen

MK-06

Tromsø Vår 2011

Veileder

Kristian Bartnes

Overlege ved Hjerte-, lunge- og kar-kirurgisk avdeling

Universitetssykehuset Nord-Norge

INNHALDSFORTEGNELSE

1. SAMMENDRAG	3
2. FORORD	5
3. INNLEDNING	6
3.1 CORONAR BYPASSKIRURGI	6
3.2 RASJONALET FOR BRUK AV ARTERIELLE GRAFT	7
3.3 VENEGRAFTSYKDOM OG GRAFT PATENCY	7
3.4 FAKTORER SOM PÅVIRKER RADIALISGRAFT BESTANDIGHET	9
3.5 RABAGAST-STUDIEN	10
3.6 OMTALE AV VASOAKTIVE MEDIKAMENTER SOM GIS INTRAVASALT PERIOPERATIVT	11
4. MATERIALE OG METODE	14
4.1 PASIENTPOPULASJON.....	14
4.2 STUDIEDESIGN OG INNSAMLING AV DATA	14
4.3 INTRAVASALT ADMINISTRERTE VASOAKTIVE MEDIKAMENTER (IAVM)	15
4.4 KIRURGI	15
4.5 ANGIOGRAFI	16
4.6 STATISTISKE ANALYSER	16
5. RESULTATER	17
5.1 ADMINISTRASJON AV MEDIKAMENTER.....	17
5.2 INTRAVASALT ADMINISTRERTE VASOAKTIVE MEDIKAMENTER- POTENSIELL EFFEKT PÅ GRAFTSTATUS	17
5.3 DE ENKELTE INTRAVASALT ADMINISTRERTE VASOAKTIVE MEDIKAMENTER	18
5.4 VARIGHET AV INTRAVASAL ADMINISTRASJON AV VASOAKTIVE MEDIKAMENTER	18
5.5 HYPERTONIKERE	19
6. DISKUSJON	20
7. KONKLUSJON	23
8. TABELLER	24
9. REFERANSER	30
10. VEDLEGG	33

1. SAMMENDRAG

Bakgrunn

Coronar bypasskirurgi sikter mot å bedre overlevelse og livskvalitet ved coronarsykdom. Man vil lindre angina og redusere risikoen for død av coronarsykdom. Et godt behandlingsresultat avhenger av at bypassene effektivt forsyner myocard med blod over tid. Det ultimate målet er å oppnå komplett revaskularisering med bypass som vil bestå og være patent resten av pasientens liv. Det er derfor svært interessant å se på hvilke typer graft som fungerer best, og hva man kan gjøre for at de skal fungere best mulig. Formålet med denne oppgaven er å se om visse intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter har innvirkning på bestandigheten til radialis- og venegraft. Spesielt radialisgraft er sensitive for vasokonstriktorer og vi mistenkte derfor en sammenheng mellom intravasalt administrert medikament og bestandighet, særlig av radialisgraft.

Materiale og metode

Denne oppgaven er en delstudie av Rabagast-studien (The Radial Artery BypAss GrAft Study of Tromsø), og er gjennomført som en observasjonsstudie (1). 119 pasienter ble operert ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 2001- 2003. 102 ble reangiografert 2-3 år etter coronar bypassoperasjon. Kriteriet for å bli inkludert i studien var at a. radialis ble brukt som graft. Kliniske data ble hentet fra pasientenes journal inkludert anestesijournal, observasjonsskjemaer og intensivskjemaer.

Resultater og diskusjon

Man har i noen tidligere studier fremsatt en hypotese om at risikoen for at radialisgraft gikk tett, økte dersom det var gitt vasopressorer. I en in vitro studie utført av Mong et al ble det funnet at a. radialis var sensitiv for noradrenalin og 5- hydroxytryptamin og tilsetning av en av disse medikamentene førte til vasokonstriksjon av arterien. Vi kunne derimot ikke konkludere med at noen av de enkelte intravasalt administrerte vasoaktive medikamentene (IAVM) som vi undersøkte var statistisk signifikant assosiert med svikt verken av radialis- eller venegraft.

Noradrenalin er den reneste vasokonstriktor av de aktuelle medikamentene, og derfor var administrasjon av denne spesielt interessant. Åtte pasienter fikk noradrenalin intra- eller postoperativt, av disse hadde tre pasienter okkludert radialisbypass og en hadde okkludert venebypass. Bare to av pasientene fikk noradrenalin postoperativt og av disse hadde en okkludert radialis, mens en hadde okkludert venebypass. Noradrenalin var ikke assosiert med signifikant forhøyet okklusjonsrate i vår studie.

Heller ikke administrasjon av flere IAVM samtidig økte okklusjonsraten signifikant. 21 pasienter fikk IAVM enten intra- eller postoperativt og av disse hadde seks okkludert radialis bypass og fire okkludert vene bypass.

Av de 10 pasientene som fikk IAVM over lengst tid, hadde tre okkludert venebypass og fire hadde okkludert radialisbypass. Det viste seg at en vesentlig høyere andel av dem som hadde fått vasoaktivt stoff over lengre tid hadde enten okkludert vene- eller radialisbypass enn de som ikke fikk IAVM i det hele tatt. Det var altså en statistisk signifikant sammenheng med varigheten av administrasjonen, idet langvarig eksponering for IAVM var assosiert med økt forekomst av vene- og/ eller radialisgraftokklusjon.

Konklusjon

Vi finner altså en viss sammenheng mellom administrasjon av IAVM og graftsvikt, men de fleste tilfeller av graftokklusjon kan ikke tilskrives disse medikamentene. To mulige forklaringer på en eventuell sammenheng mellom medikament og graftokklusjon kan tenkes. Den ene går ut på at graftsvikt fører til pumpevikt som igjen fører til bruk av vasoaktive medikamenter. Det andre alternativet er at bruk av vasoaktive medikamenter direkte påvirker graftenes glatte muskulatur som derved konstringeres og etter hvert tromboserer pga lav blodføring.

2. FORORD

Overlege ved Hjerte, lunge- og kar-kirurgisk avdeling, Kristian Bartnes, har allerede utført flere analyser på et utvalg pasienter som ble hjerteoperert i perioden 2001-2003. Det fantes fortsatt flere ting som kunne undersøkes når det gjaldt dette pasientmaterialet, og han var fra første stund positiv til å være min veileder. Jeg vil veldig gjerne takke ham for hans investering i tid og energi, da han har vært riktig så hjelpsom og engasjert underveis i oppgaveskrivingen.

Gjennom arbeidet med 5. års-oppgaven har jeg lært mye om innhenting av faglitteratur, og dette tror jeg vil komme til å bli svært nyttig senere i studie- og jobbsammenheng. Jeg har også fått verdifull kunnskap om hjertekirurgi gjennom lesningen av denne litteraturen, noe som jeg synes er både spennende og interessant. Jeg må i tillegg nevne at tabell med IAVM i innledning ble unntak fra regelen om at tabellene skal stå bakerst.

Lena Pettersen

3. INNLEDNING

3.1 Coronar bypasskirurgi

Coronararterie bypass grafting (CABG) sikter mot å bedre overlevelse og livskvalitet ved coronarsykdom. Man vil lindre angina og redusere risikoen for død av coronarsykdom. Et godt behandlingsresultat avhenger av at bypassene effektivt forsyner myokard med blod over tid. Det ultimate målet med CABG er å oppnå komplett revaskularisering med bypass som vil bestå og være patent resten av pasientens liv.

Indikasjoner plasseres i ulike klasser ut fra om behandlingen vil være fordelaktig (klasse I), behandlingen bør utføres, men det er konflikt mellom fordeler og ulemper (klasse IIa), behandling bør vurderes (klasse IIb) eller om prosedyren ikke vil hjelpe/ være skadelig (klasse III). Indikasjoner for CABG er signifikant stenose (minst 50% diameterreduksjon) i hovedstammen av venstre coronararterie, signifikant ($\geq 70\%$) stenose av den proximale delen av LAD (left anterior descending artery) og proximale del av a. circumflexa sinistra og/ eller 3-kar sykdom (dvs. $\geq 70\%$ stenose i 3 coronararterier) (2).

Hovedårsaken til coronararteriesykdom er atherosclerose. Omtrent 50% innsnevring av den luminale diameteren skal til før blodforsyningen blir redusert i den grad at det har kliniske konsekvenser. Akutte coronarsyndromer (akutt infarkt, ustabil angina pectoris) er ofte initiert av akutte forandringer i atherosclerotiske plaque. Plaqueoverflaten kan få fissurer, erosjoner, ulcerasjon eller ruptur, som ofte kompliseres av trombedannelse. De kliniske manifestasjoner bestemmes av utbredelsen av tromben og varierer fra ustabil angina til STEMI (ST-elevasjons myocard infarkt). Behandlingsalternativene er medikamentell behandling alene, coronar bypasskirurgi eller percutan coronar intervensjon (PCI- prosedyre som behandler stenotiske coronararterier).

Arterier eller vener, vanligvis a. radialis, a. mammaria interna og v. saphena magna, brukes som graft til coronararterier for å danne bypass forbi atherosclerotiske innsnevninger. Dette vil forbedre blodtilførselen til myocard. Denne kirurgiske metoden utføres normalt ved at man stopper hjertet, og en forutsetning er ekstracorporal sirkulasjon dvs. bruk av hjerte-/ lungemaskin. Preoperativt gjøres coronar angiografi

hvor man sprøyter inn kontrast i blodkarene og deretter tar røntgenbilder som framstiller coronararteriene inkludert stenose og okklusjoner.

3.2 Rasjonalet for bruk av arterielle graft

V. saphena magna er det hyppigst brukte graft til coronar bypass operasjon. Problemet med dette graftet er atherosklerose og trombedannelse som får konsekvenser som reangina, infarkt, reoperasjon/ reintervensjon og redusert overlevelse. A. radialis er ikke like utsatt for atherosklerose som v. saphena magna og egner seg derfor godt som graft ved coronar arterie bypass. Mens aortocoronare venegraft utvikler atherosklerose raskt (3), er a. mammaria interna så å si motstandsdyktig mot atherosklerotiske lesjoner og er nå kirurgens førstevalg (4). A. gastroepiploica ble først tatt i bruk som coronararterie graft i 1987(5) og brukes nå oftere og oftere. Selv om denne arterien er mer utsatt for atherosklerose enn a. mammaria interna fungerer den utmerket som graft (4). Spasme er i noen tilfeller en årsak til stenose av a. radialis, men dette kan reverseres ved hjelp av diverse vasodilatorer. Vasoreaktiviteten til a. radialis er på topp dagene etter operasjonen, men denne relativt høye insidensen av spasme i radialisgraftet har kun blitt observert i tidlig postoperativ periode (6). A. radialis er en arterie som er rik på glatte muskelceller (7). Kontraksjonen av denne lav-diameter arterien fører til en stor reduksjon av størrelsen på lumen. De hemodynamiske effektene av spasme i a. radialis er trolig større enn de spasmene som involverer a. mammaria (8), som har et tunica media med få glatte muskelceller, eller v. saphena magna som typisk har en mye større diameter. Arterier er i tillegg mer homogene, og har heller ikke klaffer slik venene har.

3.3 Venegraftsykdom og graft patency

Venegraft er velegnet av flere grunner. V. Saphena magna er lett tilgjengelig og har nesten alltid tilstrekkelig lengde til å grafted alle vesentlige, stenoserte coronarkar. Det negative er at omtrent halvparten av venegraft svikter innen 10-15 år etter kirurgi, og dette er assosiert med dårligere klinisk utfall. Venegraftsvikt har tre hovedårsaker, - trombose, intimahyperplasi og atherosklerose henholdsvis akutt, subakutt og sent postoperativt (9). Endotelforandringer og murale tromber kan i noen tilfeller identifiseres innen få dager etter operasjonen. Akutt trombe er den dominerende

etiologien til graftokklusjon i denne perioden. Intimahyperplasi i venegraftet er hovedårsaken i den subakutte perioden, og reflekterer trolig venens tilpasning til det høyere trykket i den arterielle sirkulasjonen. Innen 2-3 måneder etter kirurgi har nesten alle venegraft utviklet en viss grad av intimal fibroplasi, men dette er sjelden årsak til venegraftstenose eller okklusjon. Venegraftatherosklerose er karakterisert av lipidinfiltrasjon i områder med intimal fibroplasi. Over tid vil atherosclerotiske lesjoner forårsake stenose. Dette er oftest årsaken til sen venegraftsvikt. Det skal sies at 85- 90% av venegraftene er patent et år etter operasjon. Randomiserte prospektive studier har vist at perioperativ behandling med platehemmer øker venegraft bestandighet det første året, men det er ikke påvist at disse medikamentene har betydning for langtids graft bestandighet. Denne langtids graft bestandigheten er dårligere for kvinner og for pasienter med diabetes mellitus og hyperlipidemi (4, 10, 11). Ved å redusere risikofaktorer for coronararteriesykdom kan man øke langtidspatencyen for venegraft. Ved blodtrykkskontroll, lipidreduksjon, vekttap og røykestopp kan man redusere intimahyperplasi og graft atherosklerose.

Atherosklerose er funnet i minst 50 % av venegraft ved 10 årsoppfølging, men sjeldent i IMA graft (4). Disse graftene er nesten resistente mot atherosclerotiske lesjoner. Graftsykdom rammer i mye mindre grad arterier enn vener og dette er en viktig årsak til bruk av IMA og andre arterielle graft som a. gastroepiploica, a. epigastrica inferior og a. radialis . Likevel varierer bestandigheten til a. radialis mye i de ulike studiene. Tidlige studier viste en høy grad av graftsvikt og etter 1976 sluttet man i en lang periode helt å bruke a. radialis. Det ble utført nye studier med bruk av a. radialis i 1989, og det ble da gjort en del modifikasjoner av den originale teknikken i forhold til preparering av arterien og tilleggsbehandling med antispastiske medikamenter. De nye studiene kunne vise til utmerkete kliniske og angiografiske resultater, med en bestandighet på 92% etter 1 år (6, 12). Flere påfølgende studier bekreftet dette. Bestandigheten til a. radialis ved tidlig oppfølging (98%) ser ut til å være klart overlegen v. saphena magna (72%), som var brukt som graft til samme type kar, i følge en spansk multisenterstudie (13). Utfallet ved bruk av a. radialisgraft ved langtidsoppfølging er det fortsatt lite forskning på, men noen av de studiene man har gjort har vist at også bestandigheten etter 5 år er veldig god med en bestandighet for a. radialis på 83% (6, 11), mens den for venegraft er mye lavere (55%) (11). Det er dog flere pågående studier og fortsatt en del uenighet i

forhold til dette. Hayward et al publiserte nylig en artikkel (mars 2011) hvor de så på a. radialis bestandighet og de mener at det ved 6-årsoppfølging ikke er store forskjeller på ulike typer graft, men det gjenstår fortsatt å se på forskjeller ved langtidsoppfølging før man kan konkludere sikkert (14).

Graft bestandighets studier har vist at bestandigheten til a. mammaria interna (IMA) er relatert til mottakerkaret. IMA graft som er plassert til LAD har høyere bestandighet (90%) enn IMA-graft til andre kar (76%) to år etter operasjon (15). IMA fungerer altså utmerket som graft, og studier utført ved Epworth and University of Melbourne Hospitals kan vise til bestandighet på 92% 10 år postoperativt (4). IMA gir bedre utfall enn v. saphena magna som har en langtidsbestandighet (10-15 år) på 25-50% (16, 17).

3.4 Faktorer som påvirker radialisgraft bestandighet

Radialisgraft bestandighet påvirkes av en rekke faktorer, men det er fortsatt uavklart og motstridende resultater med hensyn til hvilke faktorer som faktisk øker risikoen for radialisgraftokklusjon. Det ser ut til at det fins en korrelasjon til diabetes mellitus, kjønn og bruk av ACE-hemmer (1). Diabetes mellitus øker risikoen for svikt av radialisgraft (18), dog ikke alle studier viser dette (19, 20). A. radialis hos diabetikere er fysiologisk distinkte ved at de er oversensitiv for den vasokonstriktoriske effekten av adrenalin, prostaglandin F₂ α , og spesielt angiotensin (21). Mens diabetes er assosiert med svekket endotelavhengig vasodilatasjon vil ACE-hemmer angiotensin II- reseptor- blokker forbedre endotel funksjonen (22). Bruk av ACE-hemmer kan se ut til å være gunstig, men sammenhengen mellom arteriell graftsvikt hos diabetikere og den bedre bestandigheten assosiert med ACE-hemmer kan begge korrelere til endotelial modulering av muskeltonus i graftet. Endotelfunksjon virker altså å være viktig for bestandigheten og dette understøttes i Rabagast-studien som hadde en hypotese om at endotelfunksjonen er vesentlig for radialis graftfunksjon (1). Det er svært viktig å kunne identifisere eventuelt modifierbare risikofaktorer slik man har gjort i denne studien, for å kunne forbedre graft bestandigheten og minimere risiko for graft okklusjon og i verste fall død.

Egenskaper ved mottakerkarene innvirker også på bestandighet. Grad av stenose proksimalt for anastomosen er positivt korrelert til radialis graft bestandighet (18). Mottakerkarenes størrelse har dog mer å si for venegraft enn for radialisgraft (18). Det er også mer sannsynlig at radialisgraftokklusjon oppstår hos pasienter med perifer vaskulær sykdom enn de som ikke har det (18).

Hypertensjon og hyperlipidemi ser ut til å være vanligere blant pasienter med okkludert radialisgraft, men det har ikke vist seg å være en signifikant sammenheng med risiko for radialisgraftokklusjon (18).

Både i Rabagast-studien og flere andre studier ser det ut til at kvinner har økt tendens til arteriell graft okklusjon (1, 20, 23). Det har også vært observert at pasienter med akutt coronarsyndrom som har større sannsynlighet for å få vasopressorer har økt tendens til arteriell graft okklusjon (24). I en studie av Mong et al sammenlignet de a. radialis in vitro hos begge kjønn og det viste seg at a. radialis var mer sensitiv for virkningen av vasokonstriktoren noradrenalin hos kvinner enn hos menn. Dette var signifikant ved flere konsentrasjonsnivåer. Det ble i tillegg observert en moderat økning i sensitivitet til respons av 5-HT (5- hydroxytryptamin, dvs serotonin) hos kvinnene. Det er altså morfologiske forskjeller i a. radialis fra kvinner og menn. A. radialis fra kvinner var også mindre sensitiv for vasodilatorer og har mindre lumen. (25)

A. radialis er sensitiv for vasokonstriktorer som noradrenalin og serotonin (8) og man kan tenke seg at det kan ha noe å si for graftokklusjon om man får vasokonstringerende medikamenter postoperativt (25).

3.5 Rabagast-studien

I Rabagast-studien fant man at det ikke var noen statistisk signifikant forskjell på bestandighet på vene- og radialisgraft 2-3 år etter CABG. Bestandighet for LIMA, a. radialis og v. saphena graft var på henholdsvis 97%, 79% og 87% (1). Radialis bestandighet var noe lavere enn observert i noen tidligere studier, dette kan være tilfeldig pga faktorer som radialisgraftet er sensitivt for som f.eks grad av stenose i mottakerkar, administrasjon av katekolaminer og kjønn. Den lave graden (13%) av venegraftsvikt er en faktor som bidrar til dette resultatet, og som trolig reflekterer

effektiv gjennomføring av sekundærprofylakse med aspirin og statiner selv om dette nok ikke er hele årsaken. Kvinnelig kjønn og preoperativt diagnostisert diabetes mellitus var assosiert med radialisgraft okklusjon. Bruk av ACE-hemmer var også en signifikant, uavhengig prediktor for radialisgraftsvikt. (1)

3.6 Omtale av vasoaktive medikamenter som gis intravasalt perioperativt

Adrenerge agonister utgjøres av naturlig forekommende katekolaminer og syntetiske agonister. De stimulerer direkte og/ eller indirekte adrenerge reseptorer. Disse er klassifisert i tre hovedtyper; β - reseptorer, α_1 - reseptorer og α_2 - reseptorer. Agonistene har forskjellig selektivitet overfor de ulike adrenerge reseptorene og vil også ha forskjellige virkningsprofiler. Hjertets funksjoner som kontraksjon, relaksasjon, frekvens og ledningshastighet, i tillegg til metabolisme, økes for det meste ved stimulering av β_1 -reseptorer, men også i noen grad ved stimulering av β_2 - reseptorer. Hjertets kontraktilitet økes i moderat grad av α_1 - reseptorstimulering. Vasodilatasjon fremkalles ved stimulering av β_2 -reseptorer, mens vasokonstriksjon fremkalles ved stimulering av α_1 - og α_2 - reseptorer. (26)

Det er få indikasjoner for medikamenter som i hovedsak har vasokonstriktive egenskaper. Hypovolemi, uansett årsak, behandles best med volumerstatning. I akutte situasjoner er det ikke alltid man har tid til denne behandlingen og man må administrere vasokonstriktorer likevel. Indikasjoner for IAVM i forbindelse med CABG kan være postinfarktsvikt, stuning (forbigående postischemisk dysfunksjon) eller low-output failure (hjertesvikt med lavt minuttvolum). Mange narkosemidler har en negativ inotrop og vasodilaterende effekt, og derfor brukes av og til vasoaktive stoffer for å kompensere for dette. I sjeldne tilfeller kan blodtrykket falle pga hypersensitivitetsreaksjon og vasokonstriktorer kan da brukes til å gjenopprette perfusjonstrykket. (27)

Den vanligste indikasjonen for å gi inotropika er ved forbigående nedsatt minuttvolum rett etter CPB (cardiopulmonal bypass, som er en teknikk hvor man midlertidig tar over funksjonen til hjerte og lunger under kirurgi, slik at sirkulasjon og oksygeninnholdet i kroppen opprettholdes). Katekolaminer påvirker forholdet mellom tilførsel av og behov

for oksygen negativt. Dersom det gis over lengre tid kan det føre til en forverring av myocardiell nekrose. Ved persisterende myocardiell dysfunksjon kan kontinuerlige infusjoner av adrenalin, dopamin, dobutamin eller isoproterenol være nødvendig. De fleste av disse medikamentene virker i hovedsak på α_1 -adrenerge reseptorer. (27)

Dopamin er et av de inotrope medikamentene som brukes i forbindelse med hjertekirurgi. Det har doseavhengige α - og β -adrenerge agonist egenskaper. Ved høy konsentrasjon stimuleres β_1 -reseptorer og kontraktiliteten og hjertefrekvensen økes. Dopamin øker også frigjøringen av noradrenalin i hjertet. Ved enda høyere konsentrasjoner stimulerer dopamin α_1 -reseptorer og fremkaller systemisk perifer vasokonstriksjon. β_2 -reseptorene stimuleres i relativt liten grad. (26) Den unike effekten av dopamin er dilatasjon av renale og mesenteriske karsenger gjennom stimulering av dopaminreseptorer. Dopamin er et nyttig medikament hos pasienter med nyresvikt som trenger inotropika. (27)

Dobutamin er et syntetisk inotrop medikament som har en relativt kraftig β_1 -reseptorstimulerende effekt, men liten effekt på β_2 -reseptorene og α -reseptorer. Det øker ikke frisetting av endogent noradrenalin og stimulerer ikke dopaminerge reseptorer slik dopamin gjør. Dobutamin øker kontraktiliteten, slag- og minuttvolum og gir svak dilatasjon av systemiske og pulmonale kar. Også her er det en dose-relatert økning i hjertefrekvens når dobutamin brukes etter hjertekirurgi. (26)

Noradrenalin stimulerer fortrinnsvis α_1 -, α_2 - og β_1 -reseptorer. Noradrenalin har derfor både en kraftig stimulerende effekt på hjertet (kontraksjon, frekvens, ledningshastighet, metabolisme) og en sterk vasokonstringerende effekt med økt perifer motstand. (26)

Adrenalin har, som dopamin, effekt på α - og β -adrenerge reseptorer. I lave doser dominerer β -effekten, mens ved høyere doser dominerer α -adrenerg effekt som resulterer i vasokonstriksjon og økt systemisk vaskulær motstand. (27)

Levosimendan er en kalsiumsensitiserer som øker sensitiviteten for kalsium i de kontraktile proteinene, og øker dermed kontraktiliteten i hjertet. Det har også en

vasodilatorisk effekt ved å åpne ATP-sensitive kaliumkanaler i vaskulær glatt muskulatur fører det til glatt muskel relaksasjon. Den kombinerte inotropiske og vasodilatorisk effekten fører til økt kontraktilitet. Levosimendan har blitt anbefalt for behandling av akutt hjertesvikt, i tillegg til behandling av lavt minuttvolum etter hjertekirurgi. (28)

Tabell 1. Ulike vasoaktive stoffer som er aktuelle ved hjertekirurgi.

Stoff	Mekanisme			Indikasjon	Effekt på hjerte/kar
	Vaskulært		Kardielt		
	α	β_2	β_1		
Adrenalin	+++	+	++	Hjertestans, asystole, alvorlig anafylaktisk reaksjon.	Relativ α - og β -effekt er doserelatert. β i lave doser og α i høyere doser.
Noradrenalin	++++	+	++	Hypotensjon	
Dopamin	++	+	++	Kardiogent og septisk sjokk., i tillegg til sjokk ved traume. Alvorlig hjertesvikt, alene eller kombinert med nyresvikt. Hjertekirurgi.	Relativ α - og β -effekt er doserelatert, som ved adrenalin, men mesenterial og renal vasokonstriksjon unngåes.
Dobutamin	+	+	+++	Behov for positiv inotropisk støtte. Kardiogent og septisk sjokk som tillegg til dopamin.	Primær β -effekt på myokardiell kontraktilitet. Reduksjon i VV fyllingstrykk og SVR.

Antall + tegn angir økende aktivitet.

α står for alfa-adrenerge reseptorer, β står for beta-adrenerge reseptorer. (27)

4. MATERIALE OG METODE

4.1 Pasientpopulasjon

Rabagast-studien (1) ble godkjent av Regional etisk komite for medisinsk forskning 23. februar 2004. Pasientene ga skriftlig samtykke til deltakelse. Delstudien vi nå har utført har ikke krevd samtykke utover det som allerede var gitt (vedlegg 1). Alle ble operert ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 4. april 2001 til 7. oktober 2003. Kriteriet for å bli inkludert i studien var at a. radialis ble brukt som graft. 119 pasienter ble inkludert, 78 av disse fikk også venegraft. 102 ble reangiografert 2-3 år etter coronar bypassoperasjon som ledd i studien, 18 kvinner og 84 menn. Gjennomsnittlig alder ved indeksoperasjonen var 57 år. 42 av pasientene var hypertonikere (tabell 2).

Hypertonikere er her definert som pasienter som i henhold til journalopplysninger behandles eller har vært behandlet for hypertensjon. I noen tilfeller manglet eksplisitt informasjon om hypertensjonsdiagnose, men pasienten ble klassifisert som hypertoniker fordi pasienten sto på medikamenter som utelukkende har hypertensjon som indikasjon.

4.2 Studiedesign og innsamling av data

Rabagast-studien er en observasjonsstudie. Innsamling av kliniske data ble gjort ved gjennomgang av pasientenes journaler. Informasjon om administrering av IAVM ble hentet fra anestesijournaler, observasjonsskjemaer og intensivskjemaer. Opplysningene ble dobbelsjekket mot operasjonsbeskrivelse, oppvåkingsnotat og epikrise.

Observasjonsskjema ble ført fra pasienten kom til intensivavdelingen/hjerteoppvåkningen postoperativt og disse inneholdt også informasjon om hvilke medikamenter som var administrert.

Hypertonikere ble identifisert ut fra innkomstjournal, medikamentkurve, henvisning fra fastlege eller epikrise. Opplysningene ble dobbelsjekket mot operasjonsbeskrivelse, oppvåkingsnotat og epikrise.

Det fantes en del begrensninger i metoden, da det bl.a. var eksempler på både manglende føring av medikamentdose og uleselige data. I flere tilfeller kunne man registrere at et medikament var gitt, men hastighet av administreringen (ml/t) var ikke tatt med. Blant dem som hadde fått IAVM var ca 15 % av skjemaene uleselige eller upresise.

4.3 Intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter (IAVM)

Medikamentene vi registrerte administrasjon av var dopamin, noradrenalin, adrenalin, dobutamin (Dobutrex), milrinon (Corotrop), levosimendan (Simdax) og aramin. Vi registrerte også når i forløpet disse vasoaktive medikamentene var administrert.

4.4 Kirurgi

Revaskualiseringsstrategien bestod i a. mammaria interna sinistra (left internal mammary artery, LIMA) –graft til ramus descendens arteriae coronariae sinistrae (left anterior descending artery, LAD) som førstevalg ved signifikant LAD-patologi eller venstre hovedstammestenoze. Man anbefalte operatørene å vurdere ytterligere arterielle graft (a. radialis, høyre a. mammaria interna) særlig hos pasienter < 65 år, og hos dem som ikke hadde en egnet v. saphena magna. Aldersgrensen var ikke absolutt. Den endelige avgjørelsen om a. radialis skulle brukes, og til hvilke(t) coronarkar den skulle legges, var overlatt til operatøren.

En forutsetning for bruk av a. radialis var at man preoperativt dokumenterte adekvat håndperfusjon ved selektiv avklemming av a. radialis. Dette kalles Allen`s test (4) og utføres ved å komprimere a. radialis og a. ulnaris samtidig som hånden belastes, slik at hånden blir ischemisk. Deretter slipper man opp a. ulnaris for å sjekke om kollateralsirkulasjonen fra denne arterien er adekvat. Hånden skal fylles med blod igjen før det har gått 6 sekunder. A. radialis kan trygt fjernes dersom dette kriteriet oppfylles. I Rabagast- studien ble det brukt en modifikasjon av testen, som innebar måling av oksygenmetningen på tommelen ved hjelp av pulsoksymetri.

A. radialis med tilhørende vene ble høstet fra den ikke-dominante armen via et langsgående hudsnitt i arteriens fulle lengde. Sidegrener ble sikret med metallklips. A. mammaria interna ble høstet på samme måte, men som regel med bevart proximal tilheftning til a. subclavia (in situ-graft). For å redusere graftspasme, fikk pasientene amlodipin (Norvasc) fra de første postoperative dagene og i et år med mindre det var kontraindisert (1).

4.5 Angiografi

Graftenes beskaffenhet ble bestemt 2-3 år etter indeksoperasjon ved direkte angiografi med kontrastinjeksjon via kateter i coronarkarene, ført inn via a.femoralis (1).

Røntgenfilm ble tatt opp i flere ulike standardprosjeksjoner. Integris Allura Biplane (Philips) apparat og kontrastmiddel Visipaque 320 (GE Healthcare) ble benyttet. Hvert angiogram ble evaluert av to erfarne kardiologer. Ut fra angiogrammet ble hver enkelt bypass kategorisert som åpen (fra ingen og opp til 50% lumendiameterreduksjon), stenotisk (>50% lumendiameterreduksjon) eller okkludert. Okklusjon defineres som total obstruksjon av blodkaret, altså ingen kontrastfylling ved angiografi.

4.6 Statistiske analyser

Kategoriske variabler ble analysert med Fisher's exact test. Parametrene som ble undersøkt var kjente risikofaktorer for coronar sykdom og bruk av medikamenter med innvirkning på atherogenese, trombose og vaskulær tonus. Vi regnet $p < 0,05$ som statistisk signifikant.

5. RESULTATER

5.1 Administrasjon av medikamenter

Det var totalt 21 pasienter som fikk IAVM intra- eller postoperativt. Noradrenalin og adrenalin var de eneste medikamentene som var administrert både intra- og postoperativt. Dopamin, dobutamin og levosimendan var kun gitt postoperativt. Medikamentet som var gitt til flest pasienter var dopamin (11 pasienter). Gjennomsnittlig akkumulert postoperativ dose av dopamin var $5,19 \times 10^5$ µg og gjennomsnittlig varighet av administrasjon var på 21,5 timer (1-122 timer) (Tabell 3 og 4). Tre pasienter av totalt 30 med okklusjon av graft hadde forhøyet CK-MB postoperativt.

5.2 Intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter- potensiell effekt på graftstatus

I noen tidligere studier fremsatte man en hypotese om at risikoen for at radialisgraft gikk tett, økte dersom det var gitt vasopressorer (24). Vi stilte derfor spørsmål om bruk av intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter (IAVM) er assosiert med okklusjon av bypassgraft til hjertet i vårt materiale.

81 pasienter fikk ingen IAVM intra- eller postoperativt. Av disse hadde 15 (19%) minst en okkludert radialisbypass. 62 av disse hadde også venegraft og syv (11%) hadde minst en okkludert venebypass. 21 pasienter fikk IAVM enten intra- eller postoperativt og av disse hadde seks okkludert radialisbypass ($p=0,37$) og fire okkludert venebypass ($p=0,22$). Andelen som hadde minst ett okkludert graft var altså høyere blant dem som fikk IAVM enn de øvrige, men forskjellen er ikke signifikant. 13 pasienter fikk IAVM kun postoperativt. Fire av disse pasientene hadde okkludert radialisbypass ($p=0,29$). Av disse 13 hadde 11 i tillegg venebypass. 4 av de 11 hadde okkludert venebypass ($p=0,05$) (tabell 3). For dem som fikk IAVM kun postoperativt var andelen som hadde okkludert graft enda høyere. Dette var grensesignifikant, men kunne muligens gitt en signifikant assosiasjon om materialet hadde vært større. Heller ikke administrasjon av flere IAVM samtidig var assosiert med signifikant høyere okklusjonsrate.

5.3 De enkelte intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter

Vi ville også finne ut om enkeltstående intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter gitt i det postoperative forløp, spesielt katekolaminer, er en risikofaktor for graftsvikt. Av de enkelte IAVM som ble brukt var det flere som kom dårlig ut og hadde høye andeler av okkluderte graft, dog var det få pasienter som hadde fått de ulike IAVM postoperativt. Her er det vanskelig å konkludere med noe da tallene er så små. Verken administrasjon av adrenalin eller noradrenalin var assosiert med signifikant høyere okklusjonsrate enn hos de som ikke hadde fått henholdsvis adrenalin eller noradrenalin.

Noradrenalin er den reneste vasokonstriktor av de aktuelle medikamentene, dvs at noradrenalin er et av de mest potente medikamentene, og er til forskjell fra adrenalin og dobutamin, ikke vasodilaterende i noe doseområde. Dette er årsaken til at administrasjon av noradrenalin er spesielt interessant. Av åtte pasienter som fikk noradrenalin intra- eller postoperativt, hadde tre okkludert radialisbypass og en hadde okkludert venebypass. Bare to av pasientene fikk noradrenalin postoperativt og av disse hadde en okkludert radialis, mens en hadde okkludert venebypass. Av de 11 pasientene som fikk dopamin hadde fire okkludert radialisbypass ($p=0,23$) og tre hadde okkludert venebypass ($p=0,10$) (tabell 3). P-verdiene i dette tilfellet er basert på sammenligning med alle som ikke har fått dopamin. Dopamin var medikamentet som var nærmest å gi en statistisk signifikant forskjell, men verken dette eller noen andre IAVM var assosiert med signifikant forhøyet okklusjonsrate. Det var altså ingen av de enkelte intravasalt administrerte vasoaktive medikamentene som vi undersøkte som var statistisk signifikant assosiert med svikt verken av radialis- eller venegraft når man undersøkte den dikotome variabelen brukt/ ikke brukt.

5.4 Varighet av intravasal administrasjon av vasoaktive medikamenter

Vi så også på om varighet av intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter var assosiert med graftokklusjon. Av de 10 pasientene som fikk IAVM over lengst tid, hadde tre okkludert venebypass ($p=0,16$) og fire hadde okkludert radialisbypass ($p=0,32$). Det viste seg at en vesentlig høyere andel av dem som hadde fått vasoaktivt stoff over lengre tid (70%) hadde enten okkludert vene- eller radialis bypass. Dette er en mye større

andel enn hos de som ikke fikk IAVM i det hele tatt, og gir også en statistisk signifikant forskjell i okklusjonsrisiko ($p=0,02$). (tabell 5). Det var syv som hadde okkludert venebypass og 15 som hadde okkludert radialisbypass av de 81 pasientene som ikke fikk IAVM.

5.5 Hypertonikere

En tidligere studie på den samme kohorten viste at kvinnelig kjønn og diabetes er assosiert med svikt av radialisgraftet, mens ACE-hemmer beskytter (1). Indikasjon for ACE-hemmer er enten hypertensjon eller hjertesvikt. Den beskyttende effekten av ACE-hemmer trenger ikke være kausal, det kan være indikasjonen for ACE-hemmer som er positivt korrelert til patent radialis. Det gjenstod å finne ut om det å være hypertoniker var assosiert med bedret bestandighet av graftene. Det viste seg at det var 42 hypertonikere med i pasientutvalget (41%). Seks av disse hadde okkludert radialisbypass ($p=0,22$) og fire okkludert venebypass ($p=1$), dette ble sammenlignet med 60 pasienter som var hypertonikere og blant disse var det 15 som hadde okkludert radialisbypass og syv med okkludert venebypass (tabell 6). Det å være hypertoniker er altså ikke signifikant assosiert med okklusjon av verken vene- eller radialisgraft etter 2-3 år.

6. DISKUSJON

I studien som nå er presentert så vi på den potensielle assosiasjonen mellom graftstatus og henholdsvis hypertensjon og eksponering for intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter (IAVM). Dette er av interesse blant annet for å kunne selektere pasienter til radialisgrafting. Bør hypertonikere helst ha eller unngå radialis?

Hypertensjonspasienter kunne belyse ACE-hemmereffekten, skyldes den indikasjonen og ikke selve medikamentet? Er det grunnlag for å fraråde bruk av visse vasoaktive stoffer perioperativt hos pasienter med radialisgraft? Pumpesvikt kan behandles med en rekke ulike medikamenter, og hvis man mente at vasoaktive stoffer innebar risiko, kunne man velge å ha lavere terskel for å behandle svikt med mekanisk sirkulasjonsstøtte i form av aortaballongpumpe.

Om IAVM påvirker okklusjon av venegraft og radialisgraft

Man har i noen tidligere studier fremsatt hypotese om risikoen for at radialisgraft gikk tett, økte dersom det var gitt vasopressorer (24, 25). Vi stilte derfor spørsmål om bruk av intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter (IAVM) påvirker risikoen for okklusjon av bypassgraft til hjertet i vårt materiale. Vi så at andelen som hadde okkludert graft var høyere blant de som fikk IAVM enn de øvrige, men vi fant ingen signifikant forskjell. Ettersom man antar at arterielle graft og da særlig a. radialis er vesentlig mer sensitiv for vasokonstringerende medikamenter enn venegraft skulle man tro at det var en assosiasjon mellom arteriegraftokklusjon og administrasjon av vasoaktive medikamenter, og at venegraft skulle tåle vasokonstringerende medikamenter bedre. Denne assosiasjonen ble ikke påvist i vår studie og det kan muligens ha en sammenheng med at også venegraft er sensitive for vasokonstriktorer, om enn ikke like mye som a. radialis. Motwani et al har i en studie funnet at v. saphena har høy sensitivitet for vasokonstriktorer, i forhold til IMA som har lav sensitivitet for vasokonstriktorer (29).

IAVM postoperativt

For de som fikk IAVM kun postoperativt var andelen som hadde okkludert graft enda høyere, men heller ikke dette var statistisk signifikant.

Enkeltstoffene

Når det gjelder de enkelte stoffene var vi interessert i å finne ut om enkeltstående IAVM gitt i det postoperative forløp, spesielt katekolaminer, er en risikofaktor for graftsvikt. Verken administrasjon av adrenalin eller noradrenalin viste noen signifikant økning i okklusjonsrate i forhold til de som ikke hadde fått IAVM. Vi ville teste om disse sterkt vasokonstringerende stoffene kunne øke risikoen for graftokklusjon slik som har vært fremsatt som hypotese i tidligere studier. Dopamin var medikamentet som var nærmest å gi en statistisk signifikant forskjell, men ut fra vårt materiale var det ingen av de enkelte intravasalt administrerte vasoaktive medikamentene som vi undersøkte som var statistisk signifikant assosiert med svikt verken av radialis- eller venegraft. Dette bildes kompliseres i tillegg noe av at noen har fått kombinasjoner av medikamentene, slik at det er vanskeligere å oppdage en sammenheng mellom graftokklusjon og et enkelt medikament, spesielt inotropika uten vesentlig vasokonstringerende effekt. Bruk av milrinone og dobutamin som gir en inotrop effekt, vil ofte måtte suppleres med noradrenalin for å heve hypotensjonen som kan følge av vasodilatasjonen som disse inodilatorene gir.

Langvarig administrasjon av IAVM

Vi så også på om varighet av intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter øker risikoen for graftokklusjon. Det viste seg at en vesentlig høyere andel av dem som hadde fått vasoaktivt stoff over lengre tid (70%) hadde enten okkludert vene- eller radialis bypass. Dette er en mye større andel enn de som ikke fikk IAVM i det hele tatt, og gir også en statistisk signifikant forskjell i okklusjonsrisiko ($p=0,02$). Selv om dette resultatet var signifikant kan man ikke si noe sikkert om årsakssammenheng. Man kan f.eks kan tenke seg at disse pasientene i utgangspunktet er de sykeste og fordi de allerede har graftsvikt, disponerer dette for pumpesvikt som krever behandling med vasoaktive medikamenter. Infarkt myocard-ischemi er eksempler som skulle kunne føre til pumpesvikt. Postoperative infarkter blir stort sett oppdaget ved at man rutinemessig tar CK-MB og EKG postoperativt. I vårt materiale hadde 3 pasienter av de 30 som hadde okklusjon av graft forhøyet CK-MB postoperativt. Dette var få pasienter og det taler i noen grad mot at graftsvikt førte til bruk av IAVM.

Tendensen til overhyppighet av graftokklusjon hos pasienter som fikk vasoaktive medikamenter kan også være tilfeldig eller det kan faktisk skyldes at medikamentene konstringerer graftet og derfor fører til graftsvikt. Det siste alternativet har vi svake holdepunkter for, og de aller fleste graftokklusjonene har mest sannsynlig andre årsaker.

Er hypertensjon en sterkere prediktor enn ACE-hemmerbruk med hensyn til bevart blodføring i radialisgraft?

Det å være hyperteniker er ikke signifikant assosiert med okklusjon av verken vene- eller radialisgraft etter 2-3 år. Dette er i samsvar med tidligere studier (19). Den observerte assosiasjonen mellom ACE-hemmer/ AT II-blokker og åpent radialisgraft skyldes derfor neppe at det å være hyperteniker i seg selv beskytter mot graftokklusjon. Dette støtter hypotesen fra Rabagast-studien og andre studier om at endotelfunksjon påvirkes gunstig av ACE-hemmer.

Generelt om risikofaktorer

Det er mange forhold som påvirker bestandighet av radialisgraft. I Rabagast-studien fant man at diabetes mellitus, kjønn og ACE-hemmer er faktorer som har innvirkning. ACE-hemmer har muligens en beskyttende effekt, mens diabetes mellitus og det å være kvinne virker negativt på radialisbestandighet. Den eksakte årsaken til at kvinner har høyere frekvens av radialisokklusjon enn menn er ikke kjent, og det har vært begrenset forskning på kvinner spesifikt. Mong et al har vist at a. radialis fra kvinner er mer sensitive for vasokonstriktorer og mindre spesifikk for vasodilatorer enn a. radialis fra menn. I tillegg har kvinner mindre lumen på a. radialis, selv når man korrigerer for deres generelt mindre størrelse på arteriene enn menn. (25)

Siden vene- og radialisgraft virker å være sensitiv for ulike risikofaktorer, svikter de trolig pga forskjellige patologiske prosesser. Et optimalt resultat med radialisgraft CABG krever nøye vurdert pasientseleksjon og, mest sannsynlig, distinkte farmakologiske sekundærprofylakser som inkluderer angiotensinhemmer.

7. KONKLUSJON

Konklusjonen er at det er ingen sterk assosiasjon mellom IAVM og vene- eller radialisgraftsvikt. Det kan være en mulig effekt av langvarig eksposisjon, men dette kan i tilfelle forklare bare et fåtall av okklusjonene.

8. TABELLER

Tabell 2. Karakteristika for pasienter som ble reangiografert 2-3 år etter revaskularisering med a.radialis som graft til coronarkar.

Antall	102
Kjønn	
Kvinner	18
Menn	84
Alder ved indeksoperasjon (år) (gjennomsnitt, variasjonsbredde)	57 (40-77)
Hypertoniker	
Ja	42
Nei	60
Ingen radialis bypass okkludert	81
Minst en radialis bypass okkludert	21
Ingen venebypass okkludert	67
Minst en venebypass okkludert	11

I perioden 4. april 2001 til 7. oktober 2003 ble en kohorte på 119 pasienter operert med a. radialis som graft. Tabellen beskriver de som ble reangiografert i løpet av 2-3 år etter indeksoperasjonen. Totalt 78 pasienter fikk også venegraft. Hypertonikere er definert som pasienter som behandles eller har vært behandlet for hypertensjon, eller pasienter som står på medikamenter som utelukkende har hypertensjon som indikasjon.

Tabell 3. Status for a.radialis- og venegraft 2-3 år etter coronar bypassoperasjon sammenstilt med intravasalt administrerte vasoaktive medikamenter (IAVM) under og like etter operasjonen.

	Antall pasienter				
		Ingen okkluderte radialis bypass	Minst en okkludert radialis bypass	Ingen okkluderte vene bypass	Minst en okkludert vene bypass
Ingen IAVM	81	66	15	55	7
IAVM gitt	21	15	6	12	4
IAVM gitt postoperativt	13	9	4	7	4
Dopamin gitt	11	7	4	6	3
Dopamin gitt postoperativt	11	7	4	6	3
Noradrenalin gitt	8	5	3	5	1
Noradrenalin gitt postoperativt	2	1	1	1	1
Adrenalin gitt	4	3	1	2	1
Adrenalin gitt postoperativt	3	2	1	2	1
Dobutamin gitt	2	1	1	1	1
Dobutamin gitt postoperativt	2	1	1	1	1
Milrinon	0				
Levosimendan gitt	1	0	1	1	0
Levosimendan	1	0	1	1	0

gitt					
postoperativt					
Aramin gitt	3	3	0	2	0
Aramin gitt	0				
postoperativt					
2 IAVM gitt	2	2	0	1	0
2 IAVM gitt	0				
postoperativt					
3 IAVM gitt	1	1	0	0	1
3 IAVM gitt	1	1	0	0	1
postoperativt					
4 IAVM gitt	0				
4 IAVM gitt	0				
postoperativt					
5 IAVM gitt	1	0	1	1	0
5 IAVM gitt	1	0	1	1	0
postoperativt					

Tabellen gjelder intravasal administrering av vasoaktive medikamenter intra- operativt og/ eller i det postoperative forløpet etter coronar bypassoperasjon med a. radialis som graft. Totalt ble 119 pasienter operert med denne metoden i perioden 2001- 2003. Utvalget representerer de 102 som ble reangiografert 2-3 år etter operasjonen.

Tabell 4. Varighet av tilførsel og akkumulerte doser av intravasalt administrerte vasoaktive stoffer.

	Antall pasienter	Varighet postoperativ administrering (gjennomsnitt, variasjonsbredde) (timer)	Akkumulert postoperativ dose (gjennomsnitt, variasjonsbredde) (μg)	Akkumulert postoperativ dose indeksert på kroppsvekt (gjennomsnitt, variasjonsbredde) ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Dopamin	11	21,5 (1-122)	$5,19 \times 10^5$ ($0,20 \times 10^5$ - $19,3 \times 10^5$)	$6,38 \times 10^3$ ($0,53 \times 10^3$ - $24,7 \times 10^3$)
Noradrenalin	2	2,5 (1- 4)	Ukjent ¹	Ukjent ²
Adrenalin	3	32 (2-70)	$1,73 \times 10^3$ ($0,20$ - $3,46 \times 10^3$)	Ukjent ²
Dobutamin	2	42,5 (30-55)	$7,60 \times 10^5$ ($3,58 \times 10^5$ - $11,6 \times 10^5$)	Ukjent ²

¹ Dose fremgår ikke av journalen

² Vekt fremgår ikke av journalen

Tabellen gjelder administrering av vasoaktive medikamenter i det postoperative forløpet etter operasjonen. Av en kohorte på 119 ble 102 av pasientene reangiografert 2-3 år etter indeksoperasjonen. Milrinon og Aramin er utelatt fra tabellen da ingen pasienter fikk disse medikamentene postoperativt. Levosimendan ble gitt til 1 pasient postoperativt, men ble registrert som gitt/ ikke gitt, dose og varighet av administrasjon er ukjent og medikamentet er derfor heller ikke med i tabellen.

Tabell 5. Status for a.radialis- og venegraft 2-3 år etter coronar bypass operasjon for pasienter som har fått ingen IAVM, IAVM kort tid og IAVM lang tid ved indeksoperasjon.

	Ingen IAVM	IAVM gitt bare intraoperativt eller innenfor de første 3 timer postoperativt	IAVM gitt utover de første 3 timer postoperativt	P
Antall pasienter	81	11	10	
Alle venebypass åpne	55	7	5	0,16
Minst 1 venebypass okkludert	7	1	3	
Alle radialisbypass åpne	66	9	6	0,32
Minst 1 radialisbypass okkludert	15	2	4	
Ingen vene- eller radialisbypass okkludert	61	8	3	0,02
Minst en vene- eller radialisbypass okkludert	20	3	7	

3 timer er presentert som grense (50 percentilen) for IAVM kort tid i forhold til IAVM lang tid. Statistisk test: Fisher`s exact test.

Tabell 6. Sammenligning av hypertonikere og ikke-hypertonikere med hensyn til status for a.radialis- og venegraft 2-3 år etter coronar bypassoperasjon med a. radialis som graft.

	Ingen okkludert radialis bypass	Minst en okkludert radialis bypass	Ingen okkludert vene bypass	Minst en okkludert vene bypass
Hypertoniker	36 ¹	6	24	4
Ikke hypertoniker	45	15	43	7
P	0,22		1	

I perioden 2001- 2003 ble en kohorte på 119 pasienter operert med a. radialis som graft. 102 av disse ble reangiografert i løpet av 2-3 år etter indeksoperasjonen. Hypertonikere er definert som pasienter som på tidspunktet for indeksoperasjonen ble behandlet eller hadde vært behandlet for hypertensjon, eller sto på medikamenter som utelukkende har hypertensjon som indikasjon. Statistisk test: Fisher`s exact test.

9. REFERANSER

1. Bartnes K, Hermansen SE, Dahl-Eriksen Ø, Iqbal A, Mannsverk JT, Steigen TK, et al. Radial artery graft patency relates to gender, diabetes mellitus and angiotensin inhibition. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2010;44(4):230-6.

2. Wijns W. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2010;31:2501-55.
3. Solymoss BC, Leung TK, Pelletier LC, Campeau L. Pathologic changes in coronary artery saphenous vein grafts and related etiologic factors. *Cardiovascular Clinics*. 1991;21(2):45-65.
4. Brian Buxton OHF, Stephen Westaby. *Ischaemic heart disease — Surgical management* 1999.
5. Pym J BP, Charrette EJ, Parker JO, West RO. Gastroepiploic-coronary anastomosis. A viable alternative bypass graft. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1987;94(2):256-9.
6. Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, Jebara V, Barrier P, Fabiani JN, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: Clinical and angiographic results at five years. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998;116(6):981-9.
7. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1990;99(4):703-7.
8. Chardigny C JV, Acar C, Descombes JJ, Verbeuren TJ, Carpentier A, Fabiani JN. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation*. 1993;88:15-27.
9. Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: Pathogenesis and prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. [Review]. 2009;25(2):e57-e62.
10. Lytle BW, Cosgrove 3rd DM. Coronary artery bypass surgery. Current problems in surgery. [Review]. 1992 Oct;29(10):733-807.
11. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1985;89(2):248-58.
12. Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, D'Annunzio E, Vitolla G, Fino C, et al. Radial artery and inferior epigastric artery in composite grafts: Improved midterm angiographic results. *Annals of Thoracic Surgery*. 1995;60(3):517-24.
13. Paz MA, Lupon J, Bosch X, Pomar JL, Sanz G. Predictors of early saphenous vein aortocoronary bypass graft occlusion. *Annals of Thoracic Surgery*. 1993;56(5):1101-6.

14. Hayward PAR, Buxton BF. The Radial Artery Patency and Clinical Outcomes Trial: Design, Intermediate Term Results and Future Direction. *Heart Lung and Circulation*. 2011 March;20(3):187-92.
15. Chow MST, Sim E, Orszulak TA, Schaff HV. Patency of internal thoracic artery grafts: Comparison of right versus left and importance of vessel grafted. *Circulation*. [Conference Paper]. 1994 Nov;90(5 II):II129-II32.
16. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, et al. Routine Intraoperative Completion Angiography After Coronary Artery Bypass Grafting and 1-Stop Hybrid Revascularization. Results From a Fully Integrated Hybrid Catheterization Laboratory/Operating Room. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 20 Jan;53(3):232-41.
17. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *The Annals of thoracic surgery*. 2004 Jan;77(1):93-101.
18. Desai ND, Naylor CD, Kiss A, Cohen EA, Feder-Elituv R, Miwa S, et al. Impact of patient and target-vessel characteristics on arterial and venous bypass graft patency: Insight from a randomized trial. *Circulation*. 2007 Feb;115(6):684-91.
19. Moran SV, Baeza R, Guarda E, Zalaquett R, Irrarrazaval MJ, Marchant E, et al. Predictors of radial artery patency for coronary bypass operations. *Annals of Thoracic Surgery*. 2001;72(5):1552-6.
20. Singh SK, Desai ND, Petroff SD, Deb S, Cohen EA, Radhakrishnan S, et al. The impact of diabetic status on coronary artery bypass graft patency: insights from the radial artery patency study. *Circulation*. 2008 30 Sep;118(14 Suppl):S222-5.
21. Choudhary B, Antoniades C, Brading A, Galione A, Channon K, Taggart D. Diabetes Mellitus as a Predictor for Radial Artery Vasoreactivity in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(11):1047-53.
22. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. [Review]. 2002 05 Feb;105(5):546-9.
23. Khot UN, Friedman DT, Pettersson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG. Radial Artery Bypass Grafts Have an Increased Occurrence of Angiographically Severe Stenosis and Occlusion Compared with Left Internal Mammary Arteries and Saphenous Vein Grafts. *Circulation*. [Review]. 2004 04 May;109(17):2086-91.

24. Taggart DP. The radial artery as a conduit for coronary artery bypass grafting: Editorial. *Heart*. [Editorial]. 1999;82(4):409-10.
25. Mong K, Duggan JA, Tabrizchi R. Comparative study of functional responses and morphometric state of distal radial arteries in male and female. *Annals of Thoracic Surgery*. 2002 01 Dec;74(6):2126-31.
26. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010.
27. John W. Kirklin BGB-B. *Cardiac surgery : morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications* 1993.
28. Alexandre Mebazaa AAP, Alain Rudiger, Wolfgang Toller, Dan Longrois, Sven-Erik Ricksten. Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14(201).
29. Motwani JGMD, Topol EJMD. Aortocoronary Saphenous Vein Graft Disease: Pathogenesis, Predisposition, and Prevention. [Miscellaneous Article]. *Circulation* March. 1998;97(9):916-31.



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAVVI-NOROGGA UNIVERSITEHTABUOHCCVEIUSSU



Kristian Bartnes
Hjerte/lunge/karkirurgisk avdeling
9038 Tromsø

Deres ref.: Vår ref.: Saksbehandler/dir.tlf.: Dato:
2011/1947 Per Norleif Bruvold, 77755855 20.05.2011

ANBEFALING AV BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Viser til melding om behandling av personopplysninger, mottatt 01.01.2011.
Meldingen gjelder prosjektet/registeret:

0225 RABAGAST studien, delstudie effekt av pressorstoffer.

Formål: Studentoppgave. Undersøke om bruk av spesielle medikamenter medfører risiko for at hjelpeårer til hjertets kransårer går tett.

Prosjektet er en kvalitetsstudie og gjennomføres som en studentoppgave hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er behandlingsansvarlig.

Prosjekter innenfor medisinsk og helsefaglig forskning igangsatt etter 01.07.2009 skal forhåndgodkjennes av REK. REK godkjenner også fritak fra taushetsplikten samt opprettelse av biobank i henhold til den nye Helseforskningsloven. Personvernombudets (PVO) rolle er å ha oversikt over forskningsprosjekter samt se til at informasjonssikkerheten og personvernet blir ivaretatt. PVO vil fremdeles godkjenne behandlings- og kvalitetsregistre.

PVO beklager at godkjenningen av prosjektet har tatt noe tid, noe som skyldes en forveksling med en annen studie, RABAGAST II.

PVO har vurdert prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysningene vil være regulert av § 7-26 i Personopplysningsforskriften og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26, j.fr Personopplysningsloven § 33, 4. avsnitt. Det er ikke nødvendig å innhente samtykke fra pasientene og godkjennelse fra REK er heller ikke nødvendig.

PVOs anbefaling forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med de opplysningene som er gitt i selve meldingen, i øvrig korrespondanse og samtaler samt i henhold til Personopplysningsloven og Helseregisterloven med forskrifter. Videre forutsettes det at data anonymiseres etter prosjektavslutning ved at kodelista slettes, jfr. Pkt 8.6 i meldeskjemaet samt at tilgang til kodelista tillegges prosjektleder. Kodelista oppbevares nedlåst. Det er opprettet et eget område (mappe) på [\asterix7\felles.avdforskning](#) (o:\forskning) med navn 0225 hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres. Tilgang til dette området er

Postadresse: UNN HF 9038 TROMSØ	Avdeling: Besøksadr.: Fakturaadr:	Fag- og forskningssenteret UNN HF, c/o Fakturamottak, Postboks 4220, Vika, 8608 Mo i Rana	Telefon: Internett: E-post:	77 62 60 00 www.unn.no post@unn.no
---------------------------------------	---	--	-----------------------------------	--

begrenset til kun prosjektleder og den som prosjektleder definerer. PVO vil også kunne få tilgang til området, jfr pkt. 8.5 i meldeskjema.

Det gjøres oppmerksom på at det skal gis ny melding (remelding) dersom registeret ikke er slettet eller ikke ferdig innen 3 år og som ligger til grunn for PVOs anbefaling.

PVO gjør oppmerksom på at dersom registeret skal brukes til annet formål enn det som er nevnt i meldingen må det meldes særskilt i hvert enkelt tilfelle.

PVO ber om tilbakemelding når registret er slettet.

Med hjemmel etter Personopplysningslovens forskrift § 7-12 godkjenner PVO at behandlingen av personopplysningene kan settes i gang med de endringer som er nevnt i dette skriv.

Med vennlig hilsen

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

Per Bruvold
Sikkerhetssjef IKT/Personvernombud

Kopi: Klinikksjef Rolf Busund
Lena Pettersen