

# Ateroskleroosin karakterisointi ja ennusteen arvioiminen tietokonetomografian avulla

Valtteri Uusitalo

LL, Turun PET-keskus, Turun yliopisto

Sepelvaltimoiden ateroskleroosin ennuste on hyvin vaihteleva. Käytimme uutta sepelvaltimoiden tietokonetomografiaan (TT) perustuvaa riskilaskuria ateroskleroosin ennusteen arvioinnissa. Riskilaskuri huomioi sepelvaltimoplakkien sijainnin, ahtaumien asteen ja plakkien alatyypin. Tämä mahdollistaa potilaiden sepelvaltimoanatomian yksilöllisen arvioinnin. TT-kuvien analysoinnissa käytimme uutta automaattista analyysiohjelmaa. Keräsimme 3,6 vuoden aikana 922 potilaan tiedot kuolemista, sydäninfarkteista ja epästabiileista angina pectoris-kohtauksista. Potilailla, joilla seurannan aikana oli sydäntapahtuma, oli keskimääräistä merkitsevästi suuremmat ateroskleroosin riskipisteet. Valtaosa sydäntapahtumista oli suurimman riskin tertiilissä tietokonetomografia-angiografia (CTA) -löydöksen pohjalta. Havaintomme perusteella kokonaisvaltainen sepelvaltimoiden TT-kuvaukseen perustuva riskilaskuri auttaa ateroskleroottisen valtimotaudin ennusteen arvioinnissa.

## Tausta

Sepelvaltimoiden ateroskleroosi on useimmiten luonteeltaan subkliininen löydös. Kuitenkin osa sepelvaltimoplakeista etenee ajan myötä ahtauttavaksi sepelvaltimotau-diksi tai johtaa sydäninfarktiin. Sydäninfarkteista kaksi kolmasosaa aiheutuu plakin sidekudoskaton repeämästä ja loppuosa intiman eroosiosta (1). Korkean riskin plakit eivät kuitenkaan aina ole verenvirtausta ahtauttavia, joten ennustetta parantavaa lääkettä ei oireiden puuttuessa välttämättä osata aloittaa (2). Sepelvaltimotaudin ensioire voikin olla äkkikuolema. Sepelvaltimoiden tietokonetomografia angiografia (CTA) on mahdollistanut potilaiden sepelvaltimoanatomian yksilöllisen arvioinnin ja kliinisessä kardiologiassa CTA:ta käytetään etenkin ahtauttavan sepelvaltimotaudin poissulkuun. Vaikka menetelmä mahdollis-

taakin sepelvaltimoiden ateroskleroosin kokonaisvaltaisen arvioinnin, CTA-pohjainen riskilaskuri sydäntapahtumien ennustamiseksi puuttuu. Toisaalta interventtioiden tarve erilaisissa ei-ahtauttavan ateroskleroosin tilanteissa on toistaiseksi epäselvä ja tarkempaa tietoa potilaiden ennusteesta tarvitaan hoitopäätösten ohjaamiseksi.

## Sepelvaltimoplakin morfologia ja ennuste

Korkean riskin hauraat plakit poikkeavat rakenteeltaan muista vähemmän vaarallisista plakeista. Hauralle plakille tyypillistä on iso lipidiydin, jota peittää suhteessa ohut sidekudoskatto (3). Näissä plakeissa on myös tyypillisesti käynnissä aktiivinen tulehdusprosessi (4). Hauraat plakit sijaitsevat tyypillisesti proksimaalisesti sepelvaltimopuutossa ja niitä on tavanomaisesti yhdellä potilaalla korkeintaan kolme (1). Tilavuudeltaan ne useimmiten ovat isoja tai nopeasti kasvavia ja kolme neljäsosaa hauraista plakeista ahtauttaa sepelvaltimoa yli 50 % (1). Valitettavasti nykyisen TT-teknologian spatiaalinen resoluutio ei riitä sidekudoskaton paksuuden mittaamiseksi. On kuitenkin löydetty useita CTA-kuvantamislöydöksiä, jotka korreloivat varsin hyvin korkean riskin plakkien löytymiseen histologisissa tutkimuksissa sekä kajoavissa kuvantamistutkimuksissa (5). Pehmeät ei-kalkkeutuneet plakit ja kalkkiplakit, joissa kalkkikertymä on täplittäinen (spotty), on yhdistetty hauraisiin plakkeihin ja sydäntapahtumiin (1–3,5). Mahdollisuus hauraan plakin esiintymiseen on suurentunut, jos kalkkikertymä on alle 1–3 mm (5). Stabiilien plakkien osuus näyttää kasvavan plakin kalkkeutumisen lisääntyessä ja muun muassa statiinit on yhdistetty plakin lisääntymiseen kalkkeutumiseen (6). Nykyisellä CTA-teknologialla on kuitenkin hyvin vaikea erottaa pääosin lipidiplakki sidekudosplakista pelkän attenuaatioarvon perusteella (5). Positiivinen remodelling, jossa plakki kasvaa ulospäin sepelvaltimosta on liitetty hauraiden plakkien esiintymiseen (1, 2, 5). Raja-arvo suonen paksuuntumiselle plakin kohdalla on aikaisemmissa tutkimuksissa ollut vaihteleva (5–15 %) menetelmästäkin riippuen. Lisäksi hauraan plakin markerina on kuvattu hyvin matalan attenuaation alue, jota ympäröi sidekudos (Napkin-ring-löydös) (5).

Toisin kuin yksittäinen hauraan plakin ominaisuus, useampi korkean riskin ominaisuus yhdessä plakissa lisää sydäntapahtuman riskiä huomattavasti. Aikaisemmassa yli 1000 potilaan tutkimuksessa todettiin jopa 22 % riski sydäntapahtumalle kahden vuoden seurannassa, jos potilaalta löytyi pehmeä plakki yhdistettynä positiiviseen remodellingiin (7). Toisessa noin 900 potilaan tutkimuksessa jokainen korkean riskin ominaisuus lisäsi sydäntapahtumien esiintymistä kolmen vuoden seurannassa (8). Vastaavasti potilailla, joilla oli vain pienen riskin plakkeja, ennuste seurannassa oli erinomainen (7,8). Näyttäisi myös, että hauraiden plakkien ja sydänlihaksen iskemian välillä on yhteys (9). Tutkimuksessa 250 potilasta kuvattiin CTA:lla ja ahtaumien hemodynaaminen merkittävyys arvioitiin kajoavasti painevaijerimittauksin. Ennestään tiedetään, että sepelvaltimoahtauman anatominen aste on itsessään hyvin huono sydänlihaksen iskemian ennustaja. Ateroskleroosin karakterisointi näyttäisikin siis tuovan lisäarvoa myös ahtauttavan sepelvaltimotaudin diagnostiikkaan.

### Ateroskleroosin ennusteen arviointi

Potilaan kokonaisriskiä arvioidessa tulee huomioida koko sepelvaltimopuusto yksittäisen plakin sijaan. Taulukossa on eritelty CTA-löydöksiä, jotka ovat yhteydessä valtimotaudin ennusteeseen. Verenvirtausta ahtauttavien plakkien määrä on merkittävä ennusteellinen tekijä. Vastaavasti ennuste on erinomainen sepelvaltimopuuston ollessa täysin normaali (5, 10). Monesti sepelvaltimoista löytyy kuitenkin vaihteleva määrä ei-ahtauttavaa ateroskleroosia ja ennusteen arviointi vaikeutuu. Ateroskleroottisilla sepelvaltimoilla ennuste on huonompi kuin täysin normaaleilla sepelvaltimoilla, joten ateroskleroosia ei voi pitää täysin hyvänlaatuisena löydöksenä (10, 11). Primaariprevention ja sekundaariprevention aloittamisen raja onkin jossain määrin epäselvä vain CTA-löydöksen perusteella.

Sepelvaltimoiden kalkkikertymän määrää (Calcium score) on aiemmin käytetty ateroskleroosin laajuuden arvioinnissa. Sen etuna on tutkimuksen nopeus ja matala sädeannos, joka on verrannollinen esimerkiksi mammo-  
grafian kanssa. Lisäksi jodipitoista varjoainetta ei tarvita potilaan kuvauksessa. Agatston calcium scoren ennusteellinen arvo on osoitettu useassa isossa kliinisessä tutkimuksessa ja sydäntapahtumien riski kasvaa kalkkimäärän mukana riippumatta perinteisistä sepelvaltimotaudin riskitekijöistä (12). Valitettavasti kalkkeutumien kuvantaminen ei löydä pehmeitä plakkeja, jotka juurikin on yhdistetty tuleviin sydäntapahtumiin. Se ei myöskään kerro sepelvaltimoahtaumien asteesta. Kalkkimäärän yhteys sydäntapahtumiin voi epäsuorasti johtua hauraiden plakkien todennäköisyyden kasvusta laaja-alaisessa ateroskleroottisessa valtimotaudissa.

Laaja-alainen ahtauttamaton ateroskleroosi on liitetty huonoon ennusteeseen. Äskettäin julkaistussa tutkimuksessa todettiin yhtä suuri sydäntapahtumien riski potilailla, joilla oli yli neljän sepelvaltimosegmentin ahtauttamaton

ateroskleroosi verrattuna vain paikalliseen ahtauttavaan sepelvaltimotautiin (11). Ateroskleroosin laajuutta voidaan määrittää yksinkertaisesti laskemalla potilaan plakkien määrää. Plakkien määrän yhdistäminen ahtauman asteeseen (summed stenosis score) on aiemmin osoitettu auttavan riskinarviossa (13). Myös plakkien sijainti sepelvaltimopuustossa on hyvin merkittävä ennusteen kannalta ja tulisi ottaa huomioon. Proksimaaliset plakit ja erityisesti vasemman sepelvaltimon päärunгон muutokset lisäävät sydäntapahtumien todennäköisyyttä (10). Lisäksi ne altistavat suuremman sydänlihaskudoksen iskemialle sydäninfarktin yhteydessä. Koska yksittäisten plakkien vaarallisuus vaihtelee suuresti, optimaalinen riskinarvio huomioisi vielä erikseen plakkien morfologisen alatyypin (1, 5, 14).

TT-kuvantamisen kehittyminen on mahdollistanut ateroskleroottisten plakkien hemodynaamisen merkitsevyyden arvioinnin TT-perfuusion avulla. TT-perfuusion arvosta sepelvaltimotaudin ennusteen arvioinnissa tarvitaan kuitenkin klinisiä tutkimuksia. Menetelmän diagnostinen arvo on jo osoitettu verrattuna muihin kuvantamismenetelmiin (15, 16). Näin ollen myös ennusteellinen arvo on luultavimmin verrannollinen muihin iskemiakuvantamisen menetelmiin. Aikaisemmissa kuvantamistutkimuksissa on osoitettu, että erityisesti verenvirtausta ahtauttavat plakit ovat yhteydessä huonontuneeseen ennusteeseen (17). Ennusteen arvioinnissa on kiinnitettävä lisäksi huomioita ainakin iskeemisen alueen laajuuteen ja alentuneen verenvirtauksen sepelvaltimoalueisiin.

| LÖYDÖS                               | SELITE                                                                                       |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| HAURaidEN PLAKKien OMInAISUudet      |                                                                                              |
| Pehmeä plakki                        | Ei kalkkeutumia                                                                              |
| Täplittäinen (spotty) kalkkeutuminen | < 1–3 mm kalkkeutuma                                                                         |
| Positiivinen remodelling             | Seinästä ulospäin kasvava plakki                                                             |
| Napkin-ring sign                     | Matalan attenuaation alue, jota ympäröi sidekudostiheys. Yhteydessä suuren riskin plakkeihin |
| ATEROSKLEROOSIN ARVIOINTI            |                                                                                              |
| Ateroskleroosin laajuus              | Calcium score, plakkien lukumäärä tai segmenttien määrä, jossa muutoksia                     |
| Plakkien sijainti                    | Proksimaaliset plakit ovat vaarallisempia kuin distaaliset                                   |
| Ahtauttavat plakit                   | Verenvirtausta ahtauttavien plakkien määrä on merkittävä ennusteellinen tekijä               |
| Pehmeiden ja sekaplakkien määrä      | Lisää hauraiden plakkien mahdollisuutta                                                      |
| TT-perfuusio: iskemia                | Iskeemisen alueen sijainti ja suuruus                                                        |

**Taulukko.** Sepelvaltimoiden tietokonetomografiset löydökset, jotka ovat yhteydessä sydäntapahtumien riskiin.



## Oma tutkimuksemme

Omassa tutkimuksessamme arvioimme uutta CTA-pohjaista ateroskleroosin riskilaskuria. Se huomioi sepelvaltimoplakkien määrän, sijainnin, ahtaumien asteen ja plakkien alatyypin (18). Aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu lukuisia yksittäisiä CTA-löydöksiä, jotka on yhdistetty potilaiden ennusteeseen. Kuitenkin tutkimukset, jotka arvioivat sepelvaltimopuustoa kokonaisvaltaisesti, ovat harvassa. Kliinisessä työssä käytössä olevilla sepelvaltimotaudin riskitekijöihin perustuvilla riskilaskureilla osa pienen riskin potilaista saa sydäninfarktin ja osa suuren riskin potilaista säästyy infarktilta. Myös keski-suuren riskin potilaat tarvitsivat uudelleen luokittelua pienen tai suuren riskin potilaiksi. CTA-kuvantaminen mahdollistaa yksilöllisen sepelvaltimoanatomian arvioinnin kajoamattomasti. Käytimme sepelvaltimoiden TT-kuvien kvantitatiiviseen analyysiin uutta automaattista analyysiohjelmaa, joka mahdollistaa nopean ja tehokkaan kuva-analyysin (18).

## Menetelmät

Tutkimuspopulaatiomme koostui 922 potilaasta, jotka kuvattiin Turun PET-keskuksessa CTA:lla kliinisin indikaatioin. Aluksi tutkimuksestamme poissuljettiin 261 potilasta, joilla ei ollut ateroskleroosia silmämääräisellä tarkastelulla. Lisäksi 153 potilasta poissuljettiin tutkimuksesta, koska kvantitatiivinen CTA-analyysi ei ollut mahdollinen kuvan laadun tai artefaktien vuoksi. Aikaisemmin sepelvaltimotoimenpiteessä olleita potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen. Keskimääräinen ikä tutkittavilla oli  $63 \pm 9$  vuotta. Seuranta-aika oli 3,6 vuotta. Kliiniset esitiedot sekä seurantatiedot kuolemista ja sydäninfarkti- ja epästabili angina pectoris -diagnooseista kerättiin potilastietojärjestelmistä sekä Terveyden- ja hyvinvoinnin laitoksen rekistereistä.

CTA-kuvien automaattisessa analysoinnissa käytettiin uutta kvantitaatiotyökalua (QAngio CT Research Edition, versio 1.3.6; Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Alankomaat). Ohjelma tunnisti automaattisesti ahtaumien sijainnit ja vaikeusasteen sekä plakkien rakenteen. Kokenut analysoija tarkasti ohjelman analyysit. Analyysiohjelma laski myös automaattisesti riskipisteytyksen sepelvaltimotaudille. Riskilaskuri koostuu kolmesta osasta:

1. Jokaisella sepelvaltimon segmentillä on erilainen painoarvo sepelvaltimopuustossa. Lisäksi suonien dominanssi vaikuttaa segmenttien riskipisteisiin. Pisteytyksessä käytetään aiemmin kehitetyn Leaman scoren periaatetta (19,20).
2. Jokainen ahtauttava plakki (>50 %) lisää riskiä. Aikaisemman meta-analyysin perusteella painotuskerroin on 1,4 (10).
3. Plakin rakenteen vaikutus kokonaisriskiin on niin ikään saatu aikaisemman tutkimuksen perusteella (14). Painotuskertoimet pehmeälle plakille, sekä sekaja kalkkiplakille ovat 1,2; 1,6 ja 1,7.

Jokaiselle segmentille lasketun pisteytyksen summana lasketaan potilaskohtainen riskipisteytyks (0-42, kuva).

## Tulokset

Tutkimuksen seuranta-aikana esiintyi 20 sydäntapahtumaa (4 %). Näistä yhdeksän oli kuolemia, viisi sydänkohtauksia ja kuusi epästabiliileja angina pectoris -kohtauksia. Sepelvaltimotaudin perinteiset riskitekijät eivät eronneet merkittävästi sydäntapahtuman kokeneilla potilailla verrokkeihin nähden. Heillä ateroskleroosi oli kuitenkin laaja-alaisempaa mitattuna plakkien määrällä ja Agatston calcium scorella. Ahtauttavien sepelvaltimomuutosten määrä oli myös suurempi. Lisäksi plakit sijaitsivat useammin proksimaalisesti tai vasemman sepelvaltimon päärungossa. Kalkkiplakkien määrä oli suurempi sydäntapahtumapotilailla, mutta pehmeiden ja sekaplakkien määrässä ei ollut eroa. Keskimääräiset CTA-riskipisteet olivat merkittävästi korkeammat sydäntapahtumapotilailla. Kaikki sydäninfarktit ( $n = 5$ ) sijoittuivat korkeimman riskin tertiiliin ( $> 14,8$  p). Kuolemista 6 oli korkeimmassa, kaksi keskimmaisessa (6,8-14,8 p) ja yksi alimmassa ( $< 6,7$  p) tertiilissä. Epästabili angina pectoris jakautui tasaisesti jokaiseen tertiiliin.

## Pohdinta

Tutkimuksessamme selvitimme kokonaisvaltaisen CTA-pohjaisen riskilaskurin prognostista arvoa laajassa potilasaineistossa. CTA-kuvat analysoitiin kvantitatiivisesti uudella automaattisella analyysiohjelmalla, joka on myös aikaisemmin hyvin validoitu (21). CTA-pohjainen riski-

Start with it, stay with it.

Revatio<sup>®</sup>  
sildenafilisitraatti



REV\_JLM\_030311\_12

Pisteytys segmentille plakista = Segmenttikerroin X stenoosikerroin X tyyppikerroin

| Segmentin painotuskerroin |                  |                  |
|---------------------------|------------------|------------------|
| Segmentti                 | Oikea dominantti | Vasen dominantti |
| LM                        | 5                | 6                |
| Prox LAD                  | 3,5              | 3,5              |
| Mid LAD                   | 2,5              | 2,5              |
| Dist LAD                  | 1                | 1                |
| D1                        | 1                | 1                |
| D2                        | 0,5              | 0,5              |
| Prox LCX                  | 1,5              | 2,5              |
| Dist LCX                  | 1                | 1,5              |
| IM                        | 1                | 1                |
| OM                        | 1                | 1                |
| L-PL                      | 0,5              | 0,5              |
| L-PDA                     | 0                | 1                |
| Prox RCA                  | 1                | 0                |
| Mid RCA                   | 1                | 0                |
| Dist RCA                  | 1                | 0                |
| R-PL                      | 0,5              | 0                |
| R-PDA                     | 1                | 0                |

| Stenoosi               | Kerroin |
|------------------------|---------|
| < 50 % (< 30 % LM:lle) | 1       |
| ≥ 50 % (≥ 30 % LM:lle) | 1,4     |

| Plakin tyyppi | Kerroin |
|---------------|---------|
| Pehmeä plakki | 1,2     |
| Sekaplakki    | 1,6     |
| Kalkkiplakki  | 1,7     |

Potilaan riskipisteet = Segmenttipisteiden summa (0-42p)

**Kuva.** Kokonaisvaltainen riskipisteytys ateroskleroosin ennusteen arvioimiseksi sepelvaltimoiden tietokonetomografia-angiografian (CTA) avulla. Jokaiselle segmentille lasketaan pisteytys perustuen plakin sijaintiin, ahtauman asteeseen ja alatyypin. Kokonaispistemäärä potilaalle on segmenttipisteiden summa (0-42 p). Mukailtu de Graaf et al (18). LM = Left main, LAD = Left anterior descending, D = diagonal, LCX = Left circumflex, IM = Intermediate artery, OM = Obtuse marginal, PL = posterolateral, PDA = Posterior descending artery, RCA = Right coronary artery

pisteytys oli erityisen hyvä sydäninfarktin riskin ennustamisessa. Koska emme pystyneet tarkemmin tyypittämään potilaiden kuolinsyitä, osa kuolemista on luultavimmin ei-sydänperäisiä. Tuloksemme ovat vastaavia kuin äskettäisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin vastaavanlaista muokattua Leaman scorea CTA-pohjaiseen riskinarvioon (22). Tutkimuksessamme pehmeiden plakkien tai sekaplakkien määrä ei ollut merkitsevästi poikkeava sydäntapahtuman kokeneilla potilailla. Kalkkiplakkien määrä oli suurempi, luultavasti kuvastaen sydäntapahtumapotilaiden laaja-alaisempaa ateroskleroosia. Emme tutkimuksessamme tarkemmin karakterisoinneet yksittäisten hauraiden plakkien ominaisuuksia. Niiden integroiminen riskipisteytykseen toisi mahdollisesti edelleen lisäarvoa prognoosin arvioinnissa.

### Johtopäätökset

CTA-pohjainen ateroskleroosin riskinlaskuri, joka huomioi verisuonimuutosten sijainnin, laajuuden, ahtaumien asteen sekä plakkien alatyypin, mahdollistaa tarkan poti-

laiden riskinarvion. Kvantitatiivinen CTA-tutkimus automatisoidulla analyysiohjelmalla mahdollistaa tehokkaan CTA kuvien analysoinnin.

### Kiitokset

Muu tutkimusryhmä: Antti Saraste, Vasileios Kamperidis, Michiel A. de Graaf, Teemu Maaniitty, Iida Stenström, Alexander Broersen, Arthur J. Scholte, Jeroen Bax ja Juhani Knuuti. Tutkimus on toteutettu osana Suomen akatemian huippuyksikköohjelmaa kardiovaskulaarisessa ja metabolisessa molekyylikuvantamisessa Turun PET-keskuksessa ja Turun yliopistosairaalassa.

### Viitteet

1. Narula J, Garg P, Achenbach S, Motoyama S, Virmani R, Strauss HW. Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*.2008;5 Suppl 2:S2–10.
2. Stone GW, Maehara A, Lansky et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226–35.



# HEXACATH

**Hexacath Oy**  
Hirsalantie 11  
FIN-02420 Jorvas



**OPTIMAX**  
TITANIUM-NO ACTIVE CORONARY STENT SYSTEM

Puh: 09-586 3098  
Fax: 09-586 3099



3. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol.* 2003;16:267–72. Review
4. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:508–19.
5. Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:390–402.
6. Puri R, Nicholls SJ, Shao M et al. Impact of Statins on Serial Coronary Calcification During Atheroma Progression and Regression. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1273–82.
7. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:49–57.
8. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:448–57.
9. Park HB, Heo R, ó Hartaigh B et al. Atherosclerotic plaque characteristics by CT angiography identify coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison to fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8:1–10.
10. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2426–36.
11. Bittencourt MS, Hultén E, Ghoshhajra B et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:282–91.
12. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:378–402.
13. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:690–701.
14. Gaemperli O, Valenta I, Schepis T et al. Coronary 64-slice CT angiography predicts outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur Radiol.* 2008;18:1162–73.
15. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1145–55.
16. Pelgrim GJ, Dorrius M, Xie X et al. The dream of a one-stop-shop: Meta-analysis on myocardial perfusion CT. *Eur J Radiol.* 2015 Jan 10.
17. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J.* 2011;32:1465–71
18. De Graaf MA, Broersen A, Ahmed W, Kitslaar PH, Dijkstra J, Kroft LJ, Delgado V, Bax JJ, Reiber JH, Scholte AJ. Feasibility of an automated quantitative computed tomography angiography-derived risk score for risk stratification of patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014;113:1947–55.
19. Austen WG, Edwards JE, Frye RL et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease: report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5–40.
20. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation.* 1981;63:285–99.
21. De Graaf MA, Broersen A, Kitslaar PH et al. Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29:1177–90.
22. Mushtaq S, De Araujo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM et al. Long-term prognostic effect of coronary atherosclerotic burden: validation of the computed tomography-Leaman score. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e002332. ■

Novartis investoi terveystalalla eniten tutkimukseen ja kehitykseen.  
Päämäärämme on edistää potilaiden terveyttä ja hyvinvointia.  
Siksi jatkamme työtä uusien innovatiivisten lääkkeiden kehittämiseksi.



FI1306111548



## NYT SAATAVILLA- Ensimmäinen iv-annosteltava P2Y12-estäjä!



### KENGREXAL™

**(KANGRELORI) 50 mg kuiva-aine  
välikonsentraatiksi injektio-  
/infuusionestettä varten, liuos**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu  
lisäseuranta.

**Käyttöaiheet:** Asetyylisalisyylihapon kanssa käytettävä Kengrexal on tarkoitettu tromboottisten kardiovaskulaaristen tapahtumien vähentämiseen aikuisille sepelvaltimotautipotilaille, joille tehdään perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) ja jotka eivät ole saaneet suun kautta otettavia P2Y<sub>12</sub>-estäjiä ennen PCI-toimenpidettä ja joilla suun kautta otettavien P2Y<sub>12</sub>-estäjien käyttö ei ole mahdollista tai toivottavaa.

**Annos ja antotapa:** Suonensisäiseen käyttöön valmisteen saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta joko akuuttien sepelvaltimotautikohtausten hoidosta tai angioplastiatoimenpiteistä. Valmiste on tarkoitettu akuutin hoidon yhteydessä sairaalassa tehtäviin erikoistoimenpiteisiin. **PCI:** 30 mikrogrammaa/kg nopeana boluksena laskimoon (<1 minuutti) ja välittömästi sen jälkeen 4 mikrogrammaa/kg/minuutissa infuusiona laskimoon. Bolus ja infuusio on aloitettava ennen toimenpidettä. Niitä on jatkettava vähintään kahden tunnin ajan tai koko toimenpiteen ajan, jos se kestää yli kaksi tuntia. Lääkärin harkinnan mukaan infuusiota voidaan jatkaa yhteensä neljä tuntia. **Siirtyminen suun kautta annettavaan P2Y<sub>12</sub>-hoitoon:** Potilaan pitkäaikaishoidoksi on vaihdettava suun kautta otettava P2Y<sub>12</sub>-lääkitys. Vaihdon yhteydessä annetaan P2Y<sub>12</sub>-hoidon (klopidogreeli, tikagrelori tai prasugreeli) latausannos suun kautta välittömästi Kengrexal-infuusion päätyttyä. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa latausannos tikagreloria tai prasugreelia, mutta ei klopidogreelia, 30 minuuttia ennen infuusion päättymistä. Aspiriinia, hepariinia ja nitroglyseriiniä tutkimassa yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia Kengrexalin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa kangreloria annettiin potilaille samanaikaisesti bivalirudiinin, pienimolekyylisen hepariinin, fondaparinuxin ja GPIIb/IIIa-estäjien (absiksimabin, eptifibatidin ja tirofibaanin) kanssa, mutta Kengrexalin farmakokinetiikassa tai farmakodynaamiikassa ei havaittu ilmeisiä muutoksia. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoimintaa tai jos potilas on iäkäs. **Vasta-aiheet:** Aktiivinen verenvuoto tai tavallista suurempi verenvuotoriski, jonka aiheuttaa heikentynyt hemostaasi ja/tai irreversiibeli hyttymishäiriö tai äskettäin laajamittainen leikkaus/trauma tai hallitsematon vaikea hypertensio; aiempi aivohalvaus tai ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö (TIA); yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet:** **Verenvuoto:** Kengrexal-hoito voi lisätä verenvuodon riskiä ja erityisesti valtimopunktiokohdassa esiintyvää verenvuotoa tai intrakraniaalista verenvuotoa. Kengrexalia on annettava varoen potilaille, joilla on sairaus tai tila, johon liittyy tavallista suurempi verenvuotoriski, sekä potilaille, jotka saavat verenvuotoriskiä mahdollisesti suurentavaa lääkitystä. Selittämätön lasku potilaan verenpaineessa tai hematokriittiarvossa saattaa viitata verenvuotoon, jolloin Kengrexalin annon lopettamista on tarkoin harkittava. **Sydämen tamponaatio:** Kengrexal-hoito voi lisätä sydäntamponaation riskiä. **Vaikutus munuaistoimintaan:** Kengrexal-hoidon yhteydessä on esiintynyt munuaisten vajaatoimintaa. Vaikaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla on mahdollista, että munuaisten toiminta heikkenee ja GUSTO-luokituksen mukaan kohtalaista verenvuotoa esiintyvä tavallista useammin. Kengrexalia on käytettävä varoen näille potilaille. **Yliherkkyys:** Yliherkkyysreaktioita voi esiintyä Kengrexal-hoidon jälkeen, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita / sokkia ja angioedeemaa. **Dyspnean riski:** Kengrexal-hoito voi lisätä dyspnean riskiä. **Fruktoosi-intoleranssi:** Kengrexal sisältää sorbitolia, eikä se sovi potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi. **Yhteisvaikutukset:** Klopidogreelin verihutiroleita estävä vaikutus ei toteudu, kun sitä annetaan potilaalle Kengrexal-infuusion aikana, mutta sen verihutiroleita estävä vaikutus ei häiriidy, kun sitä annetaan potilaalle Kengrexal-infuusion päätyttyä. Kengrexalia ja prasugreelia/tikagreloria voi antaa samanaikaisesti. **Raskaus ja imetys:** Kengrexal-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. **Haittavaikutukset** (mukaan lukien ilmoitukset fataaleista haittatapahtumista): Yleisimmät Kengrexalin aiheuttamat haittavaikutukset ovat lievä tai kohtalainen verenvuoto millä tahansa kehon alueella, dyspnea ja hematooma. Vakavia Kengrexaliin liittyviä haittavaikutuksia sepelvaltimotautipotilaille ovat muun muassa vaikea/hengenvaarallinen verenvuoto ja yliherkkyys. Muita yleisiä haittavaikutuksia ovat esimerkiksi hematokriittiarvon lasku, hemoglobiiniarvon lasku, ekkymoosi ja erityistä valtimopunktiokohdasta. Melko harvinaisia haittavaikutuksia voivat olla esimerkiksi sydäntamponaatio, hemodynaaminen epävakaus, ihottuma, kutina, urtikaria ja kreatiniiniarvon nousu. Harvinaisiin haittavaikutuksiin sisältyy anemia, trombosytopenia, anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys, vaskulaarinen pseudoaneurysma, angioedeema, verihutiroleimäärän lasku, punasolumäärän lasku ja INR-arvon nousu. Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 on täydellinen haittavaikutusluettelo. **Yliannostus:** Verenvuoto on yliannostuksen todennäköisin farmakologinen vaikutus. Jos verenvuotoa esiintyy, se on hoidettava tavallisilla tukitoimenpiteillä. Näihin voi kuulua Kengrexalin annon lopettaminen, jotta verihutiroleiden toiminta voisi palautua. Kengrexal-valmisteele ei ole vastalääkettä. Sen farmakokineettinen puoliintumisaika on kolmesta kuuteen minuuttia, ja verihutiroleiden toiminta palautuu 60 minuutissa infuusion päättymisestä. **Pakkausko:** 10 injektioipulloa. **Hinta:** 3500€/10 inj.pulloa. **Kesto aika/säilytys:** 2 vuotta; ei erityisvaatimuksia säilytyksen suhteen. **Luokittelu:** Reseptilääke ei SV-korv. **Pakkaustyyppi:** Kukin injektioipullo sisältää 50 mg kangreloria, mannitolia, 52,2 mg sorbitolia ja natriumhydroksidia. **Myyntiluvan numero:** EU/1/15/994/001. **Myyntiluvan haltija:** The Medicines Company UK Ltd., 115L Milton Park, Abingdon, Oxfordshire, OX14 4SA, UK. **Yhteenvedo lääkemääräystiedoista on tarkistettu viimeksi:** helmikuu 2015.

**Ennen KENGREXALin™ määräämistä potilaille on perehdyttävä täydelliseen valmisteyhteenvedoon.**

**Lisätiedot:** The Medicines Company Finland Oy, [vuokko.huttunen@themedco.com](mailto:vuokko.huttunen@themedco.com), +358 40 707 7409