

# Prediktive faktorer for radialisokklusjon ved transradial koronar angiografi



Stine Daldorff

Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

23.9.2014

© Stine Daldorff

2014

Prediktive faktorer for radialisokklusjon ved transradial koronar angiografi

Stine Daldorff

<http://www.duo.uio.no/>

Universitetet i Oslo

II

# Abstract

*Background:* The background for this study was to identify predictive factors of radial artery occlusion (RAO) during or after transradial coronary angiography. We also wanted to find out how Norwegian coronary intervention centers practice according to these factors.

*Methods:* The first part of this project is a literature review based on a non-systematic search on PubMed. We also found statistics in the journal *Hjerteforum*, by Norsk Cardiologisk Forening. The last part of the project is based on email exchange with the eight Norwegian Coronary Intervention Centers for statistics regarding their practice.

*Results:* RAO has a stronger association with non-patent hemostasis than the duration of hemostasis. Administration of heparin is the single most important factor to prevent RAO; however the correct doses need to be clarified. Sheath size, concomitant medication, especially statins and administration of spasmolytic agents like nitroglycerin and calcium channel blockers are also predictive factors for RAO. In Norway there are no consensus regarding the radial approach and we have identified the practice in all Norwegian centers.

*Conclusion:* We have identified five predictive factors of RAO, the two most important being administration of heparin during the procedure and patent hemostasis after the procedure.

# Forord

Jeg ønsket å fordype meg i koronar intervensjonsangiografi, og tok derfor kontakt med Professor i kardiologi Sverre Kjeldsen da vi på 7.semester skulle velge tema for Prosjektoppgaven. Han satte meg så i kontakt med overlege dr.med. Eigil Fossum, intervensjonskardiolog på Ullevål Universitetssykehus. Han ble min veileder.

Ideen til oppgaven begynte slik; en pasient som hadde gjennomgått koronar angiografi skulle overføres fra Ullevål til Rikshospitalet. Pasienten ble hentet av en sykepleier fra Rikshospitalet, og før de dro instruerte Fossum sykepleieren om å la kompresjonsbandasjen sitte til neste morgen. Dette var prosedyren på Ullevål. Sykepleieren var uenig, og fortalte at på Rikshospitalet lot de kompresjonen sitte i kun 4 timer. At praksis kunne være så forskjellig på to sykehus i samme by, fikk Fossum til å undre. Hvordan er det da i resten av Norge? Finnes det noe konsensus på hva som er riktig? Hva er konsekvensene av langvarig kompresjon? Dette var noen av spørsmålene Fossum satt inne med da jeg møtte ham første gang høsten 2012.

I utgangspunktet skulle oppgaven være en litteraturstudie hvor jeg skulle forsøke å finne ut om det fantes forskning som støttet noen av de norske sentrenes praksis med hensyn til kompresjonsvarighet. Etter kort tid med litteratursøk, forstod vi at varighet av kompresjonen var av liten betydning for de to viktigste komplikasjonene etter transradial koronar angiografi, blødning og okklusjon. Det var andre faktorer som var av betydning, og dette ønsket vi å finne mer ut av. Dermed vinklet vi oppgaven til å dreie seg om prediktive faktorer for radialisokklusjon ved transradial koronar angiografi, som også ble oppgavens tittel. Resultatene og konklusjonen i denne oppgaven tror vi kan ha praktisk implikasjon på praksis ved norske intervensjonssentre.

# Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
2	Metode.....	3
3	Teori .....	4
3.1	Transradial tilgang ved koronar angiografi .....	4
3.2	Radialisokklusjon .....	5
3.3	De prediktive faktorene .....	6
4	Resultater.....	10
4.1	Heparin .....	10
4.2	Patent hemostase.....	12
4.3	Varighet av kompresjon.....	13
4.4	Størrelse på introducer.....	15
4.5	Vasodilaterende medikasjon.....	17
4.6	Statiner.....	18
4.7	Praksis ved norske intervensjonsentre .....	19
5	Diskusjon.....	20
5.1	Heparin .....	20
5.2	Patent hemostase.....	21
5.3	Varighet av kompresjon.....	21
5.4	Størrelse på introducer.....	22
5.5	Vasodilaterende medikasjon.....	23
5.6	Statiner.....	24
5.7	Praksis ved norske intervensjonsentre .....	25
6	Konklusjon .....	26
	Litteraturliste .....	27



# 1 Innledning

I over 50 år har man utført diagnostisk koronar angiografi, en metode som baserer seg på at kontrastvæske sprøytes inn i koronarkarene gjennom et kateter, samtidig som det tas røntgenbilder. Slik kan man i 2D-format visualisere indre lumen i koronararteriene, og se om det foreligger stenoser. Dersom dette er til stede, kan man ved hjelp av ballongdilatasjon og/eller stentimplantasjon, åpne arterien. På 50-tallet utviklet Seldinger metoden for intraarteriell-/venøs tilgang, en metode som Judkins på slutten av 60-tallet tok i bruk da han for første gang utførte diagnostisk koronar angiografi med transfemoral tilgang (1, 2). Koronar intervensjon har vært utført siden 1977. I 1989 utførte den fransk-kanadiske legen Dr. Lucien Campeau for første gang koronar angiografi med radialisarterien som inngangsport hos 100 utvalgte pasienter. Tre år senere gjorde man transradial perkutan koronar intervensjon (PCI) for første gang (3, 4).

RIVAL-studien publisert i The Lancet i 2011 viste at både femoral og radial tilgang ved PCI er trygt og effektivt, men man fant signifikant lavere forekomst av blødning ved radial tilgang (5). Radial tilgang tillater også raskere mobilisering, gir mindre ubehag etter prosedyren og er mer kostnadseffektivt (6). Siden 1990-tallet er derfor transradial tilgang brukt i økende grad. I Norge i 2012 ble det utført 30 270 koronare angiografier og 12 235 PCI (7). Andelen PCI med transradial tilgang var i 2010 84,8 % (8). Sistnevnte tall for 2012 er ikke rapportert, men antas å være på samme nivå eller høyere.

Til tross færre blødningskomplikasjoner og mindre ubehag for pasientene, er okklusjon av radialisarterien en komplikasjon man i nyere tid er blitt oppmerksom på. Forekomsten i litteraturen varierer fra 0,1 til 71 % (3, 6, 9, 10). Problemstillingen har inntil nylig vært lite vektlagt fordi de fleste pasienter er asymptomatiske (11). RAO vil imidlertid gjøre det vanskeligere eller umulig å oppnå tilgang ved neste gangs prosedyre (12). Det er også viktig å opprettholde en åpen radialisarterie i tilfelle pasienten skulle trenge intraarteriell blodtrykksmåling, koronar bypass-kirurgi eller hemodialyse (13).

En rekke modifiserbare prediktorer for prosedyrebetinget RAO er beskrevet i litteraturen, der de hyppigst omtalte er heparindosering, kompresjonsmetode, introducerstørrelse og lokal vasodilaterende medikasjon. Manglende statinbehandling er også foreslått som en prediktor. I det nylig publiserte konsensusdokumentet om transradial intervensjon er disse prediktorene

etter vårt syn relativt beskjedent omtalt (6). Videre er viktige prediktorer i flere av metodeartiklene enten ikke omtalt eller tatt hensyn til, slik at prevalenstillene blir usikre.

På bakgrunn av dette ønsket vi å gjøre en litteraturgjennomgang for å identifisere modifierbare prediktorer for prosedyrebetinget RAO. Videre ønsket vi å kartlegge praksis ved de åtte norske intervensjonssenterene.

## **1.1 Problemstilling**

*Hvilke er de viktigste prediktive faktorene for radialisokklusjon ved transradial koronar angiografi, og hva kan vi gjøre for å hindre okklusjon? Hva er praksis ved norske intervensjonssentre og er denne praksis tilpasset dagens kunnskap?*



## 2 Metode

Denne oppgaven er dels en litteraturstudie, og dels en spørreundersøkelse hvor min veileder Dr. Eigil Fossum har innhentet data fra de åtte norske intervensjonsentrene om praksis i henhold til de faktorer vi har undersøkt. I utgangspunktet ønsket vi å finne ut om varighet av kompresjon hadde noe å si for forekomst av RAO. Jeg søkte derfor i PubMed med søkeordene: «angiography», «radial», «artery», «occlusion», «compression», «duration». I materialet jeg fant, dukket det imidlertid opp flere andre faktorer som også skulle vise seg å være prediktorer for utviklingen av RAO. Vi valgte derfor å utvide søket med søkeordene: «radial», «artery», «occlusion», «angiography». Herunder fant jeg alle artiklene jeg endte opp med å bruke, foruten artiklene som omhandlet vasodilaterende medikasjon. Her søkte jeg med følgende søkeord: «radial», «artery», «spasm», «cocktail». I alle tilfeller fantes relativt få studier, slik at alle med relevans for oppgaven ble tatt med.

Jeg har også brukt Norsk Kardiologisk Selskaps tidsskrift *Hjerteforum*, som ligger tilgjengelig via Den Norske Legeforenings nettsider.

# 3 Teori

## 3.1 Transradial tilgang ved koronar angiografi

Når koronar angiografi med transradial tilgang skal gjøres, ligger pasienten på en intervensjonsstue. Han eller hun får lokalanestetikum ved innstikkstedet distalt over radialisarterien. Arteriell tilgang skaffes ved hjelp av Seldingers teknikk. For å visualisere koronararteriene føres et kateter via aorta og ut i høyre og venstre koronarostium. Da kan kontrastvæske sprøytes inn i hver av de to hovedstammene i koronartreet, arteria coronaria dextra og sinistra. Fortløpende røntgenbilder tas, og man kan få øyeblikksbilder av koronararterienes indre lumendiameter.

I prinsippet kan kateteret føres retrograd langs hvilken som helst arterie i kroppen. De to tilgangene man i praksis bruker, er radialis- og femoralisarterien. Begge disse ligger relativt overfladisk, og muliggjør tilgang ved enkel palpasjon uten at det er nødvendig å dissekere seg gjennom hud, muskulatur, sener og nerver. Femoralisarterien er større enn radialisarterien i diameter, hvilket trolig er årsaken til hvorfor det var den femorale metoden som først ble tatt i bruk. Forhold som kompliserer prosedyren ved femoral tilgang er blant annet aterosklerotiske karvegger i femoralarterien og bukaorta. I tillegg vil arterien hos overvektige ligge mindre tilgjengelig, noe som vanskeliggjør både tilgang og effektiv kompresjon i etterkant av prosedyren. Man risikerer også å skade nærliggende strukturer, som femoralisnerven, i tillegg til at en eventuell blødning ofte tar lengre tid å oppdage. Dette fordi pasientene ofte er sengeliggende etter prosedyren, og blødningen vil utvikle seg «bak» arterien fremfor overfladisk, noe som vil være tilfelle ved transradial tilgang (1). Her vil en eventuell blødning synes raskt og kan dermed stanses tidligere. RIVAL-studien viste også at det er færre blødningskomplikasjoner ved transradial tilgang (5).

Fordelene med femoral tilgang er at det i de fleste tilfeller er mindre operatørvhengig og en sådan enklere prosedyre. Den har også vært lengre i bruk, slik at det finnes flere operatører som behersker den femorale metoden enn den radiale. I USA får de færreste pasienter tilbud om radial tilgang, rett og slett fordi det finnes få intervensjonskardiologer som behersker metoden (1). RIVAL-studien viste at suksessraten ved intervensjonssentre med et høyt pasientvolum, er høyere ved radial enn ved femoral tilgang. Ved intervensjonssentre med

lavere pasientvolum, ser det ikke ut til å være en forskjell i primærutfall når man sammenlikner de to tilgangsportene.

Transradial tilgang ved koronar angiografi og PCI gir redusert forekomst av blødninger på punksjonssted, bedret pasientkomfort, umiddelbar mobilisering, kortere liggetid på sykehus og reduserte kostnader i forbindelse med hospitalisering sammenliknet med transfemoral tilgang (12, 14, 15).

## 3.2 Radialisokklusjon

Okklusjon av radialisarterien er den vanligste komplikasjonen etter transradial koronar angiografi (16). Forekomsten varierer sterkt i litteraturen, og det rapporteres fra 0,1 til 71 % (3, 6, 9, 10). En nyere studie viser at forekomsten av asymptomatisk RAO trolig er mellom 5 og 15 % (17). Å ha patent radialisarterie er viktig i tilfelle pasienten skulle trenge intraarteriell blodtrykkmåling, koronar bypass-kirurgi eller hemodialyse (13). RAO vanskeliggjør også tilgang ved neste gangs prosedyre (12). Pasienter som har vært til koronar angiografi én gang, vil i mange tilfeller ha behov for ny angiografi eller PCI.

I en japansk studie fra 2001, ser man på suksessraten hos 812 pasienter som til sammen fikk utført 1438 koronare diagnostiske angiografier og intervensjoner i perioden 1997 til 1999. Ved annen gangs tilgang mislykkes inngrepet hos 3.5 % av mennene og 7.9 % av kvinnene. Det ses et tydelig proporsjonalt forhold mellom suksessrate og antall inngrep. I studien anslås årsaken hos 90 % av pasientene med et mislykket inngrep, forsnevring eller okklusjon av radialisarterien grunnet tidligere transradial angiografi (12).

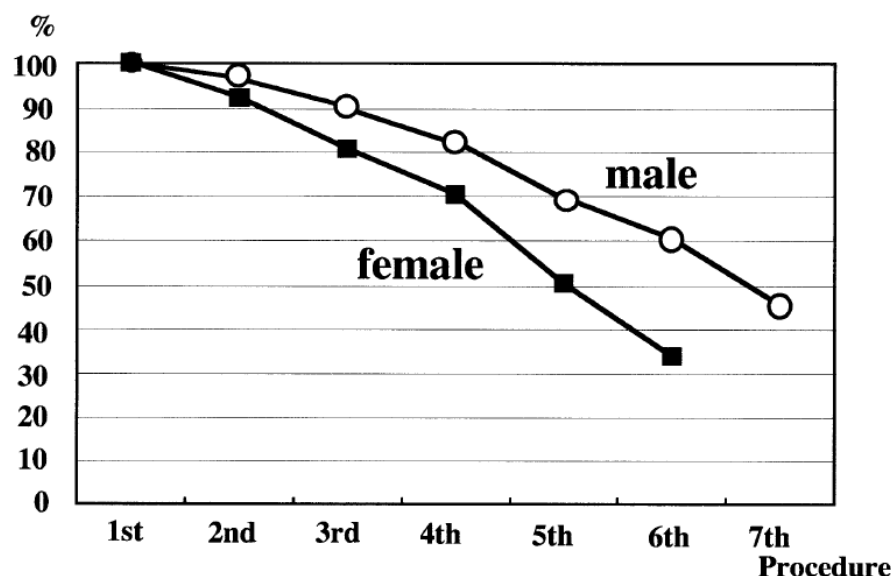
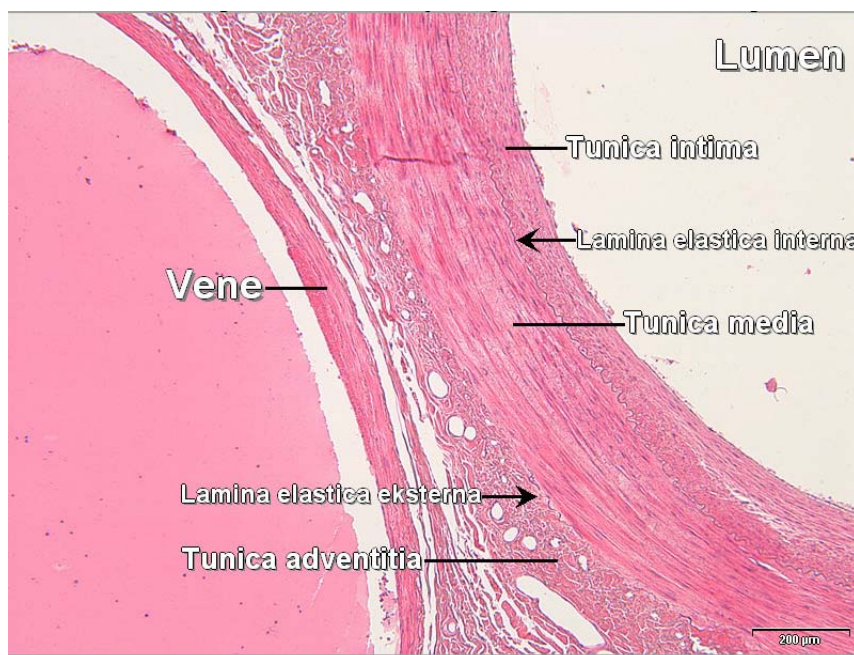


Fig. 2. Successive rate of the transradial approach procedures.

Figur 1: Oversikt over suksessrate ved transradial tilgang (12).

Flere studier har sett på mekanismen for utvikling av RAO. Vasospasme og trombedannelse har vært foreslått som en av hovedmekanismene i utviklingen av akutt postoperativ RAO, og fibrøs omdanning av sistnevnte kan være årsaken til at okklusjonen forblir (10, 16).

En annen mulig årsaks mekanisme er økt tykkelse av selve åreveggen. Perforasjon av åreveggen fører til endotelskade, som gir økt celleproliferasjon og kollagensyntese. En studie fra 2003 fant signifikant redusert lumenareal og økt intima-media-tykkelse hos pasienter med tidligere gjennomgått transradial koronar angiografi, sammenliknet med pasienter som kommer til førstegangsundersøkelse (18).



Figur 2: Histologisk snitt av a. og v. radialis (19).

### 3.3 De prediktive faktorene

#### Heparin

Siden man begynte med transradial koronar diagnostikk i 1989 (3), har det vært konsensus i fagmiljøene om at pasientene bør behandles med ufraksjonert heparin ved koronar angiografi. Bakgrunnen for dette er å hindre lokal trombedannelse og systemiske embolier. Det var Campeau i 1989 rapporterte om lavere forekomst av RAO ved bruk av heparin. I denne oppgaven gjennomgår jeg samtlige studier som ser på ulike heparindoseringer i forhold til RAO.

## Okklusiv versus non-okklusiv kompresjon

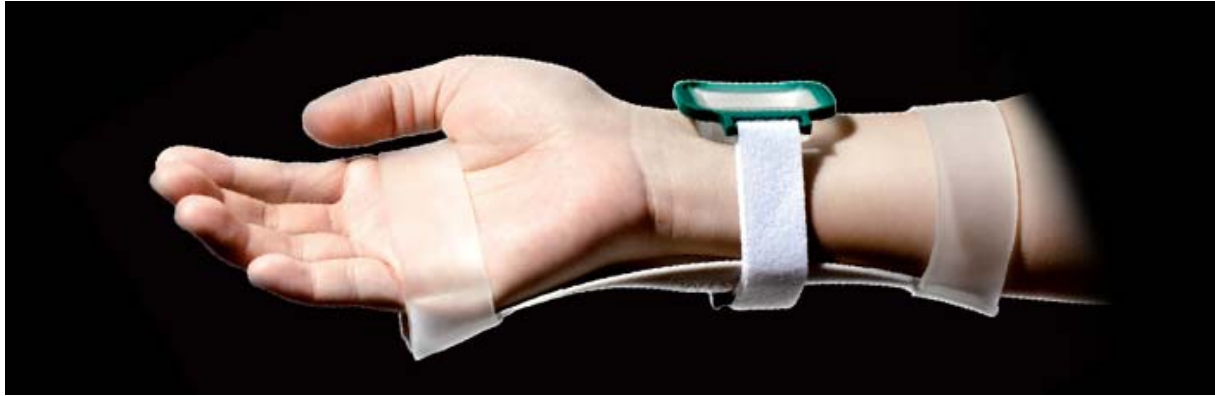
Det finnes flere metoder å oppnå hemostase på etter at prosedyren er ferdig. Mest brukt internasjonalt er TR Band® og RadiStop® (20). Mange sentre bruker også egenlagde kompresser av staseslange og bandasje (21). Kompresjonen vil enten være okklusiv eller non-okklusiv. Det betyr at enten er kompresjonen så stram at det ikke er resterende blodgjennomstrømning i arterien, eller så er den noe løsere slik at blodgjennomstrømning er til stede samtidig som blødning uteblir.

Produsentene av de ulike hemostasedevicene har ikke retningslinjer som tar hensyn til forebygging av RAO. Terumo Interventional Systems som produserer TR Band®, anbefaler å komprimere inntil blødningen er stanset. Kompresjonen baserer seg på en oppblåsbar ballong, og det angis et gjennomsnittlig og et maksimum injeksjonsvolum (22). Det oppgis ikke anbefalt varighet av kompresjonen og mengden injisert luft ses i forhold til oppnådd hemostase.



TR Band (23).

St. Jude Medical, produsent av RadiStop™, anbefaler at trykket justeres til oppnådd hemostase, og at distal pulsasjon deretter kontrolleres manuelt (24). Sistnevnte kan ses på som et forsøk på å opprettholde patent hemostase, men som vi skal se er pulsasjon distalt i radialisarterien et usikkert mål på blodstrøm.



RadiStop™ (25).

### **Varighet av kompresjon**

Kompresjonen må sitte lenge nok på til at blødning ikke oppstår når kompresjonen opphører. Forlenget kompresjon er lite gunstig av flere grunner. Den mest åpenbare grunnen er at det er ubehagelig for pasientene. I tillegg er regionalt kronisk smertesyndrom og dyp venetrombose beskrevet som kliniske implikasjoner til overdrevent langvarig kompresjon (26).

### **Størrelse på introducer**

Operatøren velger størrelse på introducer basert på en kombinasjon av klinisk skjønn og hvorvidt pasienten skal gjennomgå diagnostisk eller terapeutisk angiografi. Ved koronar angiografi med transradial tilgang, brukes ofte 5 eller 6 French (1 French tilsvarer  $\frac{1}{3}$  mm) (6). Dersom introduseren er større enn lumenarealet, vil det ikke være blodgjennomstrømning gjennom arterien mens prosedyren pågår. Dette medfører samtidig strekk på arterieveggen, som potensielt kan gi skade, inflammasjon og bidra til utviklingen av kronisk okklusjon (16).

### **Lokal vasodilaterende medikasjon**

Spasme i radialisarterien er også et kjent problem ved koronar angiografi med radial tilgang. I litteraturen varierer insidensen fra 2 til 30 % (17, 27-29). Selv om mekanismen for vasospasme er lite klarlagt, tror man at  $\alpha$ -1-adrenoreseptoraktivering står sentralt i utviklingen av spasme (17). Vasospasme gir økt motstand i radialisarterien, noe som vanskeliggjør applikasjon og føring av kateteret. Det gir også ubehag og smerte hos pasienten. Ikke bare vil vasospasme gjøre selve prosedyren vanskeligere å gjennomføre, det vil også disponere for utviklingen av kronisk RAO ved å gi forsnævret lumen med økt risiko for endotelskade.

Spasme kan forebygges med bruk av intraarteriell vasodilaterende medikasjon, bruk av hydrofile og små introducere, adekvat lokalanestesi og eventuelt sedasjon av pasienten. Sistnevnte begrunnes med at pasientens sympatiske tonus kan i tillegg til anatomiske og kliniske forhold, påvirke den vaskulære tonus og gi karspasme. Frykt, angst og smerte er faktorer som vil gi sympatikusaktivering, og eliminering av disse faktorer vil bidra til redusert forekomst av spasme (27).

## **Statiner**

Statiner er legemidler som har til hensikt å redusere blodets innhold av kolesterol med formål å hindre dannelse av aterosklerose i åreveggen (30). De virker ved å hemme det katalyserende enzymet HMG-CoA-reduktase i leveren og i andre vev. Enzymet er hastighetsbegrensende, og dannelsen av kolesterol og en rekke andre viktige biologiske substanser blir dermed effektivt hemmet (31).

Flere større randomiserte studier viser tydelig redusert morbiditet og mortalitet ved hjertesykdom ved bruk av lipidsenkende statiner (32). Særlig påvirkes prognose og utfall hos pasienter med risikofaktorer for aterosklerose. Flere kliniske og i nyere tid også basalstudier foreslår flere tilleggseffekter av statiner, og det ser ut til at det ikke kun er lipidprofilen i det kardiovaskulære system som påvirkes.

Blant annet virker statiner inn på immunsystemet og man ser blant annet redusert vaskulær inflammasjon. Virkningsmekanismene er mange og komplekse, men involverer oppsummert økt nitrogenoksid, inhibisjon av vaskulær inflammasjon, immunmodulering og flere sirkulerende endoteliale progenitorceller. Trolig har statiner også en antikoagulerende effekt (32). Kanskje kan statiner bidra til å hindre utviklingen av RAO.

## 4 Resultater

### 4.1 Heparin

Campeau regnes som pioneren bak transradial koronar angiografi, og i hans første publikasjon fra 1989 behandlet han pasientene med 5000 IE ufraksjonert heparin.

Forekomsten av RAO ble rapportert til 0,01 %, angitt etter tilstedeværelse av pulsasjon distalt for innstikksted (3).

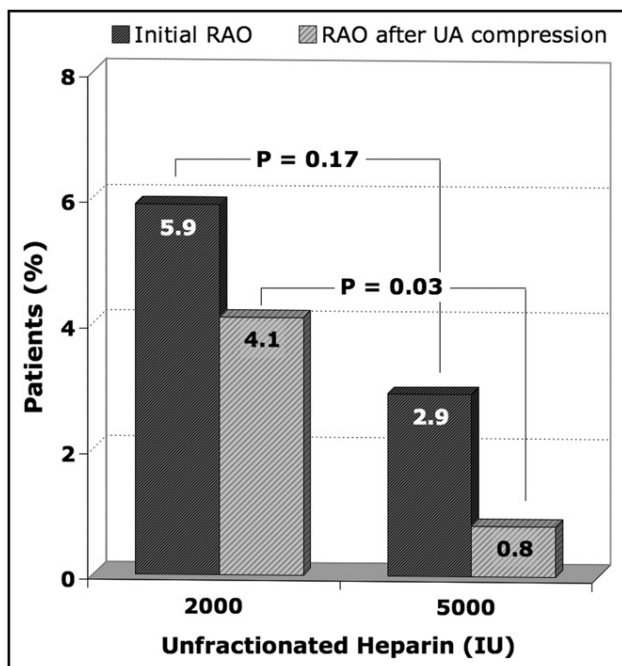
I 1996 publiserte Spaulding en studie der man testet ulike doseringer ufraksjonert heparin (9). Forsøket inkluderte 415 pasienter satt opp til elektiv koronar angiografi. De første 49 pasientene ble ikke heparinbehandlet, de neste 119 pasientene fikk 2000 til 3000 IE heparin ved prosedyrestart, mens de siste 210 pasientene mottok 5000 IE ufraksjonert heparin ved prosedyrestart. Hos alle ble 6 French introducer brukt. Radialisarterien ble undersøkt med ultralyd Doppler 4-5 timer etter avsluttet prosedyre, og forekomsten av okklusjon var henholdsvis 71 %, 24 % og 4,3 % ( $p < 0,05$  mellom alle gruppene) (ibid). Spauldings forsøk viste at en økning fra 2000-3000 til 5000 IE ufraksjonert heparin, ga en relativ risikoreduksjon i forekomsten av RAO på 82 %.

Siden 1996 har de fleste studier som omhandler transradial tilgang ved koronar angiografi gitt pasientene 5000 IE ufraksjonert heparin (6, 11, 26, 33, 34). En studie fra 2010 sammenliknet forekomst av RAO ved bruk av 5000 IE versus 2000 IE ufraksjonert heparin. 350 pasienter ble inkludert i studien, og ble randomisert i to grupper. Begge gruppene hadde patent hemostase. Man undersøkte alle pasientene 2-3 timer etter prosedyreslutt med ultralyd Doppler for å vurdere forekomst av RAO. Man fant ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene, verken når det gjaldt forekomst av RAO, blødning eller kompresjonstid (35).

Samme forfatter publiserte året etter en artikkel som systematisk testet ut høydose versus lavdose heparin med RAO som utfallsmål (36). Her undersøkte man også effekten av 1 times ulnariskompresjon på rekanalisering ved påvist RAO i etterkant av prosedyren. I studien ble 465 pasienter randomisert i to grupper, hvorav den ene gruppen ( $n=222$ ) mottok 2000 IE ufraksjonert heparin, og den andre ( $n=243$ ) mottok 5000 IE ufraksjonert heparin. Hos begge gruppene ble det brukt 5 French introducer og patent hemostaseteknikk. Radialisarterien ble undersøkt med ultralyd Doppler før og etter 1 times ulnar kompresjon. Forekomsten av RAO i



gruppen som fikk 5000 IE ufraksjonert heparin, var 2,9 %, mens tilsvarende for 2000 IE ufraksjonert heparin var 5,9 %. Bruk av 5000 IE ufraksjonert heparin ga en ikke-signifikant reduksjon i forekomst av RAO sammenliknet med 2000 IE ( $p = 0,17$ ). Etter 1 times ulnariskompresjon var forekomst av okklusjon henholdsvis 0,8 % og 4,1 %. Her ga høydose heparin signifikant redusert forekomst av RAO med en relativ risikoreduksjon på 80 % ( $p = 0,03$ ).



RAO før og etter 1 times ulnar kompresjon. Graden av RAO var større både etter initiell hemostase og forble signifikant høyere også etter ulnar kompresjon ( $p=0.03$ )

Uhlemann et al. publiserte i 2012 en artikkel om komplikasjoner på innstikksted etter transradial koronar kateterisering, herunder både diagnostisk koronar angiografi og PCI. I studien ga man 2500 IE ufraksjonert heparin til pasienter som skulle gjennomgå diagnostisk angiografi ( $n = 389$ ). 38,8 % av disse pasientene fikk applisert 5 French introducer, mens de resterende 61,2 % fikk applisert 6 French. Denne studien hadde ikke til hensikt å undersøke RAO i lys av heparindosering. Forekomsten av okklusjon ved bruk av 5 French introducer var 13,9 %, og 31,9 % ved bruk av 6 French introducer (37).

I januar 2013 publiserte EuroIntervention et konsensusdokument om transradial tilgang ved PCI (6). Her ble det diskutert komplikasjoner etter transradial tilgang, hvorav RAO er omtalt som den vanligste. For å forebygge RAO anbefalte konsensusdokumentet antikoagulasjon

med intravenøs ufraksjonert heparin. Det ble ikke oppgitt anbefalt dosering, og utsagnet var basert på Spauldings artikkel fra 1996.

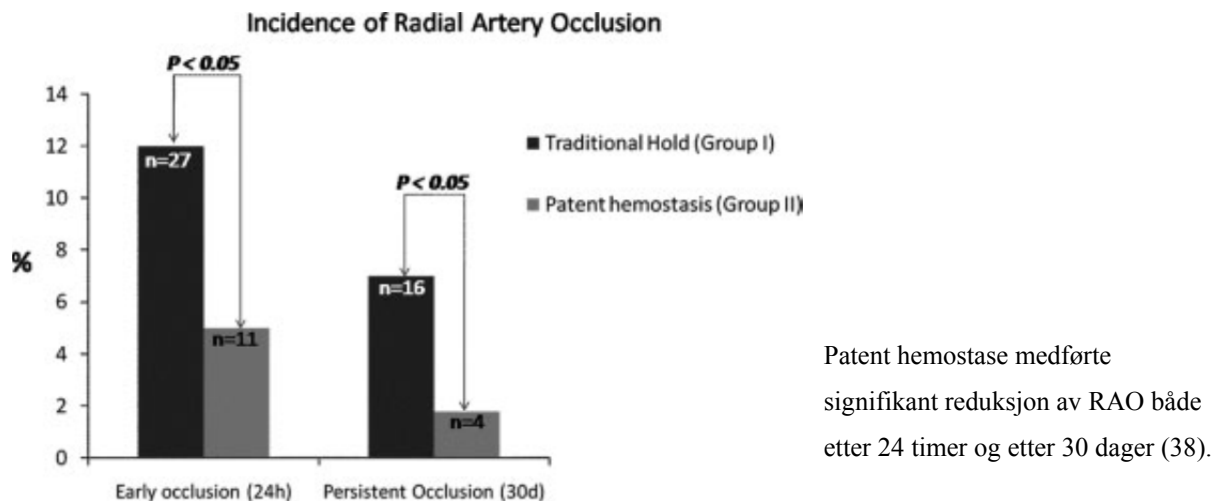
Rathore sammenliknet de to hemostase-devicene TR Band® og Radistop®, og i studien ble 7,7 % av pasientene ikke heparinbehandlet. I denne gruppen utviklet 24,1 % RAO ( $p < 0,001$ ). Manglende heparinbehandling var oppgitt som en individuell prediktor for RAO ved utskrivelse (20).

## 4.2 Patent hemostase

I 2007 postulerte Sanmartin et al. en hypotese om sammenhengen mellom fravær av blodstrøm gjennom arterien under hemostase og kronisk RAO (26). Han studerte 275 pasienter som skulle til transradial diagnostisk angiografi. Introduceren ble fjernet umiddelbart etter prosedyren og pasienten fikk anlagt konvensjonell kompresjonsbandasje som ble fjernet etter 2 timer. Blodgjennomstrømning ble målt med pulsoksymeter umiddelbart etter at kompresjonsbandasje ble applisert, rett før man fjernet bandasjen og etter 7 dager. Blodgjennomstrømning var fraværende i henholdsvis 62 %, 58 % og 10,5 %. 90 % av de som hadde manglende blodgjennomstrømning på 7-dagerskontrollen hadde manglende blodgjennomstrømning også før bandasjen ble fjernet ( $p = 0,0001$ ). Analyse av tallmaterialet viste at fravær av blodgjennomstrømning før fjerning av kompresjonsbandasjen var eneste individuelle prediktor for RAO (ibid).

Pancholy et al. vurderte i sin artikkel fra 2008 effekten av patent hemostase og utviklingen av RAO (38). Totalt 436 pasienter som skulle til elektiv transradial angiografi ble inkludert og delt i to grupper. 5 French introducer ble brukt hos alle. Den ene gruppen ( $n = 219$ ) fikk konvensjonell kompresjonsbandasje (Hemoband®) og den andre gruppen ( $n = 217$ ) ble komprimert med «hjemmelaget» bandasje. Her ble blodgjennomstrømning sikret ved at man først strammet til både blødning og pulsoksymetersignal var fraværende. Deretter løsnet sakte mens man komprimerte ipsilateral ulnarisarterie inntil pletysmografisk signal kom tilbake eller blødning oppsto. 3,6 % av pasientene begynte å blø da signalet kom tilbake, og man komprimerte da manuelt. Hos de resterende 96,4 % av pasientene i gruppe 2 med patent hemostase, fjernet man kompresjonen etter 2 timer. Blodgjennomstrømning ble testet med pulsoksymetri og ipsilateral ulnariskompresjon både etter 24 timer og 30 dager.

Ved 24-timers kontroll hadde 12 % (n=27) av pasientene i gruppe 1 pletysmografisk tegn til RAO, mot 5 % (n=11) av pasientene i gruppe 2. Dette er en reduksjon på 59 % (p<0,05). Ved 30-dagerskontroll hadde 7 % (n=17) av pasientene i gruppe 1 og 1,8 % (n=4) pletysmografisk tegn til RAO. Dette er en reduksjon på 75 % (p < 0,05).



Pancholy og Patel fant at manglende blodstrøm gjennom arterien før initiering av hemostase var eneste signifikante prediktor for kronisk RAO (p = 0,001) (33).

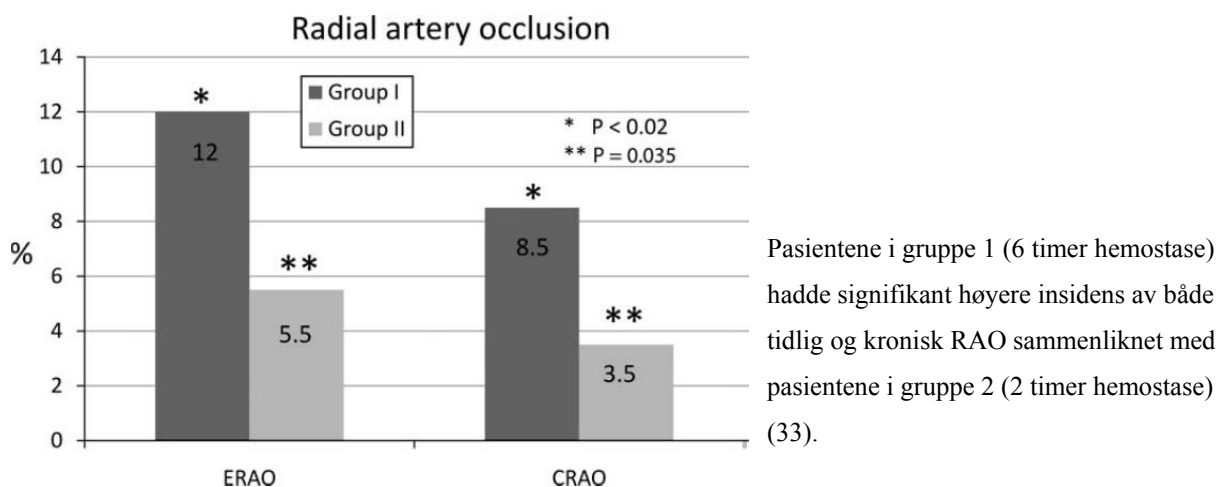
Konsensusdokumentet fra 2013 anbefalte at kompresjon bør være non-okklusiv, og understreker at trykket må være høyt nok til å stoppe blødning, og samtidig lavt nok til å sikre blodgjennomstrømning. De anbefalte videre at man benytter pletysmografi med samtidig kompresjon av ulnarisarterien for å undersøke om radialisarterien er patent under kompresjon (6).

### 4.3 Varighet av kompresjon

Pancholy og Patel undersøkte varighet av kompresjon i en artikkel fra 2012 (33). Studien inkluderte 400 pasienter som skulle til elektiv transradial koronar intervensjon. De ble delt inn i to grupper (n =200 i begge gruppene), hvorav den ene gruppen fikk kompresjon i 2 timer og den andre i 6 timer. Det ble brukt non-okklusiv teknikk, med minste nødvendige trykk for å opprettholde hemostase. TR Band® ble brukt som hemostasedevice. Blodstrøm gjennom radialisarterien ble vurdert med pulsoksymetri og ipsilateral ulnariskompresjon henholdsvis umiddelbart etter prosedyren, etter 24 timer og etter 30 dager.

To pasienter i gruppe 1 og én pasient i gruppe 2 utviklet hematoma < 3 cm på punksjonssted. Forskjellen var ikke signifikant ( $p > 0,16$ ).

Etter 24 timer hadde 12 % i 6-timersgruppen og 5,5 % i 2-timersgruppen RAO ( $p = 0,025$ ). Etter 30 dager var tilsvarende andel henholdsvis 8,5 % og 3,5 %. Også denne forskjellen var statistisk signifikant, med en p-verdi på 0,035. 76 % av pasientene i 6-timersgruppen og 81 % i 2-timersgruppen hadde patent radialisarterie ved applikasjon av hemostasedevice. Denne forskjellen var ikke signifikant ( $p = 0,137$ ).



Det ble gjort regresjonsanalyser der patent radialisarterie på tidspunkt for applikasjon av kompresjonsbandasje, ble satt som en individuell variabel for utvikling av RAO. Dette ble gjort i begge gruppene. Manglende blodgjennomstrømning i radialisarterien ved initiering av hemostase var eneste signifikante prediktor for kronisk RAO ( $p = 0,001$ ). Varighet av kompresjon var ikke lenger signifikant (33).

Konsensusdokument tar også for seg kompresjonsvarighet, og konkluderer med at gradvis mindre kompresjon og fjerning av kompresjonsbandasjen innen 2 timer, er nødvendig for å hindre både ubehag for pasienten og permanent RAO (6).

I Pancholys sammenlikning av okklusiv versus non-okklusiv hemostaseteknikk fra 2008 var standard hemostasetid 2 timer (38). Pasientene fikk 50 IE/kg kroppsvekt. Ingen av pasientene utviklet blødningskomplikasjoner. 8 pasienter (3,6 %) i gruppen med non-okklusiv hemostase måtte komprimeres manuelt i 20 minutter, da trykket som skulle til for å opprettholde patent arterie var for lite til at det stanset blødning.

St. Jude Medicals, produsent av RadiStop™ anbefaler kompresjonstid i forhold til lokal praksis, men foreslår 2 timers kompresjon ved diagnostisk angiografi og 4 timer etter PCI. Terumo Interventional Systems oppgir ingen anbefalt kompresjonstid for sin TR Band® (22, 24).

## 4.4 Størrelse på introducer

Saito et al. diskuterte introducerstørrelse i en artikkel fra 1999 (34). Man postulerte hypotesen om at hvis ytre diameter på introduceren er større enn indre diameter av arterien, reduseres blodgjennomstrømning gjennom arterien. Det ble også stilt spørsmål ved om individuelle faktorer som kjønn, høyde, vekt og kroppsareal indirekte kunne fortelle noe om arteriens diameter, slik at man grovt sett kunne anslå hvilken introducer som var passende. Kjønn, høyde, vekt og kroppsareal for hver pasient ble notert, og radialisarteriens indre diameter ble undersøkt 1 dag før og 1-2 uker etter prosedyren med ultralyd Doppler. Introducerne var enten 6,7 eller 8 French, som ble brukt på henholdsvis 78 %, 17 % og 5 % av pasientene. Alle fikk 10000 IE heparin. 250 pasienter ble inkludert i studien, herunder 170 menn og 80 kvinner.

Man fant at når forholdstallet mellom indre arteriediameter og introducerstørrelse var mindre enn 1, var forekomsten av markant reduksjon i blodgjennomstrømning (kraftig redusert antegrad blodgjennomstrømning sammenliknet med kontralateral side) 13 %, mens var den større eller lik 1, var forekomsten 4 %. Et forholdstall mellom indre arteriediameter og ytre introducerdiameter  $<1$ , ga signifikant økt risiko for reduksjon i blodgjennomstrømning ( $p=0,0113$ ). Ingen av pasientene utviklet komplett RAO (34). 14,3 % av mennene og 27,4 % av kvinnene hadde en indre arteriediameter mindre enn ytre diameter av en 6 French introducer. Man fant ingen signifikant korrelasjon mellom indre arteriediameter og høyde, vekt eller kroppsoverflate.

Dahm et al. randomiserte i 2002 171 pasienter i to grupper, hvor man hos den ene gruppen brukte 5 French introducere og i den andre 6 French introducere. Primærendepunkt var prosedyremessig og klinisk suksess, mens sekundærendepunkt var vaskulære komplikasjoner på innstikkssted og RAO ved kontroll én måned etter prosedyren. I denne studien var det ingen signifikant forskjell på verken prosedyremessig eller klinisk suksess mellom de to gruppene. Totalt var 94,1 % av inngrepene vellykkede. De resterende 5,9 % som ikke var

vellykkede, skyldtes enten radial loop, punksjonssvikt eller spasme i radialisarterien. Hos alle i 6 French-gruppen med radialisspasme, var ratio mellom indre radialisdiater og ytre introducerdiater  $< 1,0$ . Totalt seks pasienter hadde RAO én måned postoperativt, hvorav ratio mellom indre radialisdiater og ytre introducerdiater var  $< 1$  hos fire av fem pasienter i 6 French-gruppen. Til tross for at det ikke var noen signifikant økt antall RAO i 6 French-gruppen ( $p = 0,05$ ), var det heller ingen økt suksessrate verken klinisk ( $p = 0,097$ ) eller prosedyremessig ( $p = 0,097$ ) sammenliknet med 5 French-gruppen (39).

En studie fra 2003 så på radialisskade etter transradial intervensjon med bruk av intravaskulær ultralyd. Man fant signifikant redusert lumenareal og økt intima-media-diameter hos pasienter med gjennomgått transradial koronar angiografi sammenliknet med pasienter som skulle til førstegangs angiografi. Den viktigste årsaken til økt intima-media-tykkelse, var bruk av en introducer som var større enn radialisarterien (18).

Honda et.al. støtter funnene til Saito i sin artikkel fra 2012 (16). 500 pasienter som skulle til diagnostisk eller terapeutisk angiografi ble inkludert i studien, med den hensikt å evaluere risikofaktorer for komplikasjoner på innstikksted etter transradial koronar angiografi og PCI. Man studerte hemostasemetode, gjentatt tilgang, arteriediameter og størrelse på introducer, og så også om det fantes andre faktorer som kunne øke risikoen for okklusjon. Etter operatørens skjønn, ble det applisert introducere i størrelse 3, 4, 5 eller 6 French.

Man så signifikant økt forekomst av okklusjon hos pasientene som fikk applisert introducer av størrelse  $2,30 \pm 0,163$  ( $p = 0,0229$ ). Omregnet til French, tilsvarer dette  $6,9 \pm 0,49$  French. Økt størrelse på introducer var en signifikant individuell risikofaktor for RAO (16). Det var ikke gjort egne analyser som satt størrelsen på introduceren opp mot indre diameter av radialisarterien.

Konsensusdokumentet fra 2013 foreslo at man benytter 5 French introducere og katetre for diagnostisk koronar angiografi, og 5 eller 6 French ved enklere PCIer. Ved mer kompleks PCI kan 7 French introducer benyttes (6). Det anbefales altså ingen individuell seleksjon av introducerstørrelse basert på pasientens indre arteriediameter. Imidlertid ble det poengtert at transradial tilgang ved koronar angiografi er kontraindisert hos pasienter med et forutsigbart misforhold mellom størrelsen på radialisarterien og introduceren (6).

Uhlemann et.al. publiserte i 2012 en artikkel som også hadde til hensikt å undersøke betydningen av introducerstørrelse på forekomsten av RAO. Totalt ble 455 pasienter inkludert

i studien, hvorav 389 av disse gjennomgikk diagnostisk angiografi, mens de resterende 66 gjennomgikk PCI. Gruppene var like med hensyn til alder, kjønn, kardiovaskulær risiko og medikamentbruk. Pasientene ble enten undersøkt med 5 eller 6 French introducere, men pasienter med manifest eller akutt koronarsykdom var overrepresentert i 6 French-gruppen, noe som gjorde at totalt 66,4 % var i 6 French-gruppen og 33,6 % var i 5 French-gruppen.

Av de som gjennomgikk diagnostisk angiografi, var 61,2 % i 6 French-gruppen og 38,9 % i 5 French-gruppen. Både det totale antallet lokale komplikasjoner på innstikksted og forekomst av RAO var signifikant lavere i 5 French-gruppen(37). Bruk av 5 French versus 6 French ga en relativ risikoreduksjon på 56 %.

**Tabell 1:**

<b>Vascular Access Site Complications in Patients With Diagnostic Catheterization Only (N = 389) (37)</b>			
	5-F Sheath (n = 151)	6-F Sheath (n = 238)	p Value
Total number of access site complications	22 (14.6 %)	82 (34.5 %)	< 0,001
Radial artery occlusions	21 (13.9 %)	76 (31.9 %)	< 0,001
Pseudoaneurysm	0 (0 %)	2 (0.8 %)	0,524
Arteriovenous fistula	1 (0.7 %)	3 (1.3 %)	1.000
Moderate/severe bleeding	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Mild bleeding	0 (0 %)	5 (2.1 %)	0.161

## 4.5 Vasodilaterende medikasjon

Flere faktorer virker inn på grad av vasospasme, men det til nå mest effektive tiltak for å hindre vasospasme er bruk av intraarteriell vasodilaterende medikasjon. Bruk av spasmolytika gir en relativ risikoreduksjon i forekomst av radialisspasme på inntil 78 % (28). De fleste vasodilaterende “cocktails” inneholder nitroglycerin 100-200 µg i tillegg til heparin. Enkelte sentre legger også til verapamil 200 µg til 5 mg, mens mindre vanlig er blant annet nitroprusside, nikorandil, diltiazem, lidokain, molsidonine, magnesiumsulfat og fentolamin (27, 28).

En studie viste at bruk av heparin alene ga signifikant økt forekomst av radialisspasme sammenliknet med tillegg av nitroglycerin og eventuelt verapamil. Radialisspasme ble definert som opplevd smerte hos pasientene, økt motstand ved forflytning av kateter, og

deretter bekreftet ved radial angiografi. Operatørene var blindet med hensyn til medikasjon. Ved heparin (3000 IE) alene (gruppe C) var forekomsten av radialisspasme 20,4 %. Ved kombinasjonen heparin 3000 IE samt nitroglycerin 100 µg var forekomsten 4,4 % (gruppe B), mens den ved heparin 3000 IE, nitroglycerin 100 µg og verapamil 1,25 mg var 3,8 % (gruppe A). Forskjellene mellom gruppe A og B var ikke signifikante ( $p = 0,804$ ), men forskjellene mellom A og C, og B og C var signifikante (henholdsvis  $p=0,001$  og  $p=0,003$ ) (40).

Den samme studien poengterte at man bør utvise forsiktighet ved bruk av verapamil hos pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon, tendens til hypotensjon samt bradykardi.

Boyer et al. sammenliknet to grupper der intervensjonsgruppen fikk 200 µg nitroglycerin og 200 µg verapamil intraarterielt, mens kontrollgruppen ikke fikk vasodilaterende medikasjon. Begge gruppene fikk ufraksjonert heparin 50-70 IE/kg. Intervensjonsgruppen hadde signifikant redusert forekomst av radialisspasme. I tillegg så man også at diameteren i radialisarteriens trangeste parti ble signifikant større; andelen pasienter med en arterie som på det trangeste var større enn en 5 French introducer, økte fra 26,9 % til 65,1 % ( $p < 0,001$ ). Tilsvarende for 6 French så man en økning i andel fra 10,3 % til 34,9 % ( $p = 0,001$ ) (41).

I konsensusdokumentet står det at valg av spasmolytisk medikasjon varierer fra operatør til operatør, men at det vanligste er en kombinasjon av nitroglycerin og en kalsiumantagonist. Dette reduserer forekomsten av radialisspasme til  $< 5$  % med 6 French katetre og  $< 1$  % med 5 French katetre (6).

## 4.6 Statiner

En studie viste at manglende forbehandling med statiner var individuell risikofaktor for utvikling av RAO (16). Forbehandling med statiner ble definert som at pasienten hadde stått på statiner i minimum 2 uker forut for angiografi. Dette ga en relativ risikoreduksjon på 42 % med en p-verdi på  $= 0,0375$ . Dette var en prospektiv studie hvor 500 pasienter som gjennomgikk diagnostisk eller terapeutisk angiografi var inkludert. De var ikke randomisert til ulike grupper.



## 4.7 Praksis ved norske intervensjonsentre

Tabell 2: Status ved norske intervensjonsentre i 2012.

Tall fra 2012	Varighet kompresjon ved angiografi (timer)	Hemostasedevice	Heparin (IE)	Introducer (French)	Vasodilaterende medikasjon
<b>OUS RH</b>	4	TR Band®	5000	6	0,2 mg NG 2,5 mg VP
<b>OUS Ullevål</b>	Til dagen etter	RadiStop®	5000	6	Gis ikke rutinemessig
<b>SUS</b>	5	Egenlaget kompress	5000	6	0,1 mg NG 2,5 mg VP
<b>Haukeland</b>	5	Egenlaget kompress	5000	6*	0,06 mg NG 1,5 mg VP
<b>UNN</b>	4**	Egenlaget kompress	5000***	6	Gis ikke rutinemessig
<b>St. Olav</b>	2	Egenlaget kompress	5000	6	0,2 mg NG
<b>Arendal</b>	4	Egenlaget kompress	5000	6	Gis ikke rutinemessig
<b>Feiring</b>	4	Egenlaget kompress	5000	6	0,1 mg NG 2,5 mg VP

NG: nitroglycerin, VP: verapamil \*Bruker også noe 5 French, spesielt hos eldre kvinner. \*\*2 timer i 2014 \*\*\* Enkelte har begynt å gi 2500 IE (2014)

Alle sentrene har gitt samtykke til publisering.

# 5 Diskusjon

## 5.1 Heparin

Dosering av ufraksjonert heparin var en av faktorene vi mente burde ha betydning for utviklingen av RAO. Det er gjort få studier som sammenlikner ulike heparindoseringer. Campeau ga sine pasienter 5000 IE ufraksjonert heparin (3), men forekomsten av RAO var langt lavere enn hva andre studier har vist (6, 9, 10, 17). En mulig forklaring på dette kan være at man har definert RAO som fravær av pulsasjon distalt for innstikksted. Studier viser at tilstedeværelse av pulsasjon ikke nødvendigvis indikerer patent arterie, da mange vil ha en retrograd trykkbølge fra ulnarisarterien (37).

Artikkelen til Spaulding fra 1996 viste at en økning fra ingen/lavdose til høydose (5000 IE) heparin gir signifikant reduksjon i forekomst av RAO. Imidlertid var ikke gruppene som mottok de forskjellige heparindoseringene like store, og p-verdien er inkludert gruppen som ikke fikk heparin.

To studier fra 2010 og 2011 sammenliknet 2000 IE versus 5000 IE ufraksjonert heparin. Studiene hadde en relativt stor pasientpopulasjon der gruppene var randomisert til like store grupper. Begge studiene fant en lavere forekomst av RAO hos gruppene som fikk høydose heparin, men denne forskjellen var ikke signifikant. Det var ingen økt blødningsforekomst i noen av gruppene (35, 36).

Konsensusdokument fra 2013 anbefalte antikoagulasjon med intravenøs ufraksjonert heparin, men oppga ingen anbefalt dosering. Anbefalingen var basert på Spauldings artikkel fra 1996.

To studier har undersøkt forekomst av RAO hos pasienter som ikke har fått heparin i det hele tatt. Den ene studien rapporterte en forekomst på 71 %, mens den andre en forekomst på 24,1 % (9, 20). Studier som har sammenliknet høy- og lavdose heparin, viser ikke økt blødningstendens hos pasienter som har fått 5000 IE ufraksjonert heparin.

Det finnes få studier som vurderer høydose versus lavdose heparin opp mot forekomst av RAO. Det vi imidlertid kan konkludere med, er at 5000 IE heparin ikke gir økt blødningsforekomst. Alle studiene i denne oppgaven har vist redusert forekomst av RAO ved bruk av 5000 IE ufraksjonert heparin. Selv om kun én av disse fant en signifikant redusert

forekomst, indikerer tallene likevel en tendens til mindre RAO ved høydose heparin. Ytterligere studier bør gjøres for å undersøke dette nærmere. Man kan imidlertid konkludere med at det er trygt å gi høydose heparin, og at forekomsten av RAO reduseres, selv om denne ikke er signifikant. Hos pasienter med økt blødningstendens, kan man likevel trygt med tanke på RAO velge lavdose heparin.

## 5.2 Patent hemostase

Flere studier har vist at fravær av blodgjennomstrømning under kompresjon er individuell prediktor for utvikling av kronisk RAO (26, 33, 38). Konsensusdokumentet anbefalte bruk av non-okklusiv hemostase, der trykket skal være høyt nok til å stanse blødning, og lavt nok til å sikre blodgjennomstrømning gjennom arterien. Sistnevnte kan kontrolleres ved hjelp av pulsoksymetri og ipsilateral ulnariskompresjon. Et forslag for å gjøre dette mest mulig effektivt, kan være at operatør appliserer kompresjonsbandasjen, og at denne justeres av sykepleier så fort pasienten kommer på sengepost.

Det er viktig at blodgjennomstrømningen kontrolleres ved hjelp av pulsoksymetri, og ikke ved palpasjon av puls distalt for innstikksstedet. Flere studier har vist at pasienter med dopplerpåvist RAO ofte har palpabel pulsasjon distalt for innstikkstedet grunnet revers blodstrøm gjennom palmartreet (9, 37). Manuell palpasjon er derfor ikke tilstrekkelig mål på blodgjennomstrømning gjennom radialisarterien proksimalt, og det er derfor essensielt at dette måles som beskrevet i forrige avsnitt.

## 5.3 Varighet av kompresjon

Èn studie fra 2012 (33) fant ingen signifikant økt blødningstendens ved kompresjonstid på 2 timer sammenliknet med 6 timer. Pasientene i studien gjennomgikk PCI, og fikk 70 IE/kg ufraksjonert heparin. Her fikk pasientene en vektjustert og trolig høyere dose heparin enn det som er vanlig ved koronar angiografi. Til tross høyere heparindosering, så man ingen økt blødningstendens ved kompresjon i 2 timer. En annen studie som sammenliknet okklusiv og non-okklusiv hemostase, fant at 3,6 % av pasientene i den non-okklusive gruppen måtte komprimeres manuelt i 20 minutter da trykket som skulle til for å opprettholde patent arterie, ikke var høyt nok for å hindre blødning. Blødningen som oppstod, skjedde umiddelbart etter applikasjon av bandasjen. Det er uvisst hvorvidt den økte forekomsten er signifikant eller

ikke. St. Olavs Hospital i Trondheim er eneste senter i Norge som komprimerer rutinemessig i 2 timer etter koronar angiografi. I den ene studien som viste noe økt forekomst av blødning ved non-okklusiv hemostase, oppstod blødningen umiddelbart etter applikasjon av kompresjonsbandasjen. Dersom det ikke har oppstått blødning, er det derfor trolig trygt å ta den av etter 2 timer.

Den samme studien viste signifikant økt forekomst av RAO ved langvarig kompresjon. Imidlertid ses det også ved regresjonsanalyser at manglende blodgjennomstrømning gjennom radialisarterien på applikasjonstidspunkt av kompresjonsbandasje, var eneste signifikante prediktor for kronisk RAO. Dermed har ikke kompresjonsvarighet lenger betydning for utvikling av RAO. Det essensielle er at arterien er patent så lenge kompresjonen varer.

## 5.4 Størrelse på introducer

Flere studier har vist at økt introducerstørrelse gir høyere forekomst av RAO (16, 17, 34). En studie fant at størrelsesforholdet mellom ytre diameter på introduceren og den indre arteriediameteren hadde betydning for utvikling av RAO. Dersom forholdet var  $< 1$ , var forekomst av RAO signifikant høyere enn dersom forholdet var  $> 1$  (34). Det er vist at skade og repetert tilgang gir intima-mediaproliferasjon, og at mekanismer som vasospasme og trombedannelse, er essensielle i utviklingen av RAO (16, 18). Trolig vil en introducer som er større enn indre arteriediameter, føre til strekk og skade på endotelet, som vil kunne trigge disse mekanismene.

Den samme studien fant at 14,3 % i den mannlige populasjonen og 27,4 % i den kvinnelige populasjonen, hadde en arteriediameter mindre enn diameteren på en 6 French introducer (34). Til tross for at dette er én enkel studie, peker resultatene i retning av at økt introducerstørrelse øker risikoen for RAO, og at en betydelig andel av pasientene har radialisarrier som er mindre enn introduceren som brukes. Dahm et al. fant ingen økt klinisk eller prosedyremessig suksess ved bruk av 6 French introducere sammenliknet med 5 French (39). Dette taler for at man med fordel bør bruke 5 French introducere ved diagnostisk koronar angiografi.

Konsensusdokumentet kommenterte introducerstørrelse ved å angi at transradial koronar angiografi er kontraindisert når det er et forutsigbart misforhold mellom radialisarrieren og introduceren som er nødvendig for prosedyren (6). Det oppgis ikke hvordan man kan evaluere

dette i forkant av prosedyren. En studie finner at verken kjønn, vekt, høyde eller kroppsoverflateareal korrelerer med den indre diameteren av radialisarterien (34). Det betyr at man ikke kan estimere arteriens diameter ved å se an kroppsstørrelse (42). Imidlertid fikk pasientene i denne studien 10000 IE heparin, en dose langt høyere enn det som er vanlig ved angiografi. Det kan tenkes at dette maskerer den reelle forekomsten av RAO. Skulle studiens resultater vise seg å stemme, må man i så fall gjøre ultralyd Doppler av radialisarterien dersom man skal følge konsensusdokumentets anbefalinger.

## 5.5 Vasodilaterende medikasjon

Flere faktorer virker inn på grad av vasospasme. Blant annet er kvinner mer utsatt enn menn, og forekomsten øker ved økt introducerstørrelse, gjentatt bytte av kateter, små og svingete arterier samt manglende erfaring hos operatør (17). Patofysiologien bak vasospasme er ikke fullt kjent, men som nevnt i innledningen spiller aktivering av  $\alpha$ -1-adrenoreseptorer en mulig rolle. Intraarteriell vasodilaterende medikasjon er én av flere viktige faktorer som bidrar til å hindre vasospasme (ibid).

Det er enighet i litteraturen om at den optimale spasmolytiske medikasjon ennå ikke er kartlagt. De fleste forsøk baserer seg på en kombinasjon med nitroglycerin og verapamil, men doseringene er forskjellige, noe som gjør det vanskelig å sammenlikne studiene (27, 28, 41).

Forholdet mellom indre arteriediameter og introducerstørrelse er signifikant i utviklingen av RAO (34), hvor man tror at strekk og endotelskade er essensielle i utviklingen. Ved bruk av vasodilaterende medikasjon, viser en studie at arteriediameteren øker signifikant (41). Dette øker forholdet mellom arteriediameter og introducerstørrelse, og vil tillate bruk av større introducere. Sistnevnte er særlig viktig ved PCI.

Flere studier har funnet signifikant redusert forekomst av radialisspasme hos pasienter som får vasodilaterende medikasjon sammen med heparin, sammenliknet med pasienter som får heparin alene (28, 40, 41). En studie fant signifikant reduksjon i forekomst av radialisspasme hos pasienter som fikk enten heparin og nitroglycerin, eller heparin, nitroglycerin og verapamil sammenliknet med heparin monoterapi. I denne studien så man imidlertid ingen ytterligere reduksjon i radialisspasme når verapamil ble gitt i tillegg til nitroglycerin (40). En annen studie fant at verapamil 5 mg ikke ga noen tilleggseffekt utover dose på 2,5 mg (28).

Det er konsensus i litteraturen om at bruk av vasodilaterende medikasjon reduserer forekomst av radialisspasme og øker diameter på arterien (27, 28, 41). Mange studier undersøker kombinasjonen nitroglycerin i dosen 100-200 µg og verapamil i dosen 200 µg til 5 mg (17, 27-29, 41, 43-45). Det er imidlertid få studier som sammenlikner ulike doseringer av de forskjellige vasodilatorene, så hva som er den ultimate medikasjon, vet vi foreløpig ikke. Det bør gjøres flere studier som sammenlikner ulike doser av nitroglycerin og verapamil, og også studier som vurderer om verapamil gir en verdifull tilleggseffekt, eller om nitroglycerin alene er tilstrekkelig. Foreløpig kan man ut ifra nåværende data konkludere med at pasienter uten hypotensjonstendens eller bradykardi, trolig vil tåle en kombinasjon av nitroglycerin 200 µg og verapamil 5 mg (ibid).

## 5.6 Statiner

Foreløpig er det kun gjort én studie som viste at manglende forbehandling med statiner er individuell risikofaktor for utvikling av RAO (16). Behandling med statiner i minimum 2 uker forut for prosedyren ga en relativ risikoreduksjon på 42 % ( $p = 0,0375$ ). Til tross for at det kun er gjort én studie som viser gunstig effekt av behandling med statiner, var dette en relativt stor studie med 500 pasienter inkludert.

Det er kjent at statiner har egenskaper utover å senke serum kolesterol. Statiner har også pleiotropiske virkningsmekanismer som modulerer endotelfunksjon og trombogenese (32). En studie viste at statiner mulig hindrer vasospasme grunnet endotelial dysfunksjon (46). Forbehandling med statiner kan redusere forekomsten av RAO ved å modulere endotelfunksjon og trombogenesen. Det må flere studier til for både å bekrefte disse funnene, samt å kartlegge nærmere hvordan statiner kan forebygge utviklingen av RAO. Selv om det er gjort lite forskning på dette foreløpig, vil mange pasienter som skal til diagnostisk eller terapeutisk koronar angiografi, trolig ha økt 10-årsrisiko for kardiovaskulær død i henhold til Helsedirektoratets beregning (47). Mange vil derfor ha gunstig tilleggseffekt av å stå på statiner.

## 5.7 Praksis ved norske intervensjonssentre

I tabell 2 ses praksis ved norske intervensjonssentre fra 2012. Det er konsensus om bruk av 5000 IE heparin ved angiografi blant intervensjonssentrene i Norge. Universitetssykehuset i Nord-Norge, UNN, rapporterer imidlertid at enkelte operatører har begynt å gi 2500 IE heparin (tall fra 2014). Studiene omtalt i oppgaven konkluderte med at det er blødningsmessig trygt å gi 5000 IE. Pasienter som får 5000 IE heparin har en noe lavere forekomst av RAO sammenliknet med de som får 2000-3000 IE. Denne forskjellen er imidlertid ikke signifikant (35, 36). Begge alternativer vil derfor være akseptable med hensyn til RAO.

Det er også konsensus om valg av 6 French introducer. Feiringklinikken rapporterer imidlertid at introducerstørrelse velges ut ifra klinisk problemstilling og antatt åre kvalitet, og tenderer til økt bruk av 4 French (2014). Haukeland bruker også i økende grad 5 French, spesielt hos eldre kvinner. Studier peker i retning av at en stor andel av pasientene har en arteriediameter på mindre enn både 6 og 5 French (34). Dersom det prosedyremessig lar seg gjøre, bør man velge 5 French eller mindre. Imidlertid viste en studie at pasienter som fikk 200 µg nitroglycerin og 200 µg verapamil intraarterielt hadde signifikant redusert forekomst av radialisspasme, samtidig som man så at diameteren i radialisarteriens trangeste parti ble signifikant større. En betydelig andel av pasientene som fikk spasmolytika hadde en indre arteriediameter større enn 5 og 6 French (37).

Flere studier bør gjøres, men dette peker i retning av at man kan tillate bruk av større introducere dersom pasienten får vasodilatorisk medikasjon. Alle de norske sentrene, med unntak av Oslo universitetssykehus Ullevål, Arendal og UNN, gir rutinemessig vasodilatorisk medikasjon, men i ulik sammensetning og dose. Anbefalingene er ikke entydig med tanke på dosering, men de fleste peker i retning av at en kombinasjon av nitroglycerin 100-200 µg og verapamil 200 µg til 5 mg er gunstig (17, 27-29, 41, 43-45).

Kompresjonsvarigheten ved de fleste sentrene er relativt lik, og varierer fra 2 til 5 timer. Ullevål skiller seg ut, og har frem til 2012 latt kompresjonsbandasjen være på til dagen etter. Denne forskjellen la grunnlaget for denne oppgaven, og i dag komprimerer man i 4 timer ved koronar angiografi. Studier viser at det er blødningsmessig trygt å la kompresjonen sitte i 2 timer. Det viktige er at åren er patent under kompresjon, og dette kan sikres ved ipsilateral ulnariskompresjon og måling av blodgjennomstrømning med pulsoksymetri (6, 33, 38).

## 6 Konklusjon

Denne oppgaven har hatt som mål å kartlegge de viktigste prediktive faktorene for utvikling av radialisokklusjon ved transradial koronar angiografi, og samtidig kartlegge om dette er faktorer vi kan gjøre noe med. Vi har også sett på hvordan de norske intervensjonssettene praktiserer i lys av dette.

Patent hemostase er viktig for å unngå RAO, og kompresjonsvarigheten har liten eller ingen betydning, forutsatt patent hemostase. Man kan ta av bandasjen allerede etter 2 timer. Det er også trygt å la den være på lengre enn dette, så fremt arterien er patent. Dette kan man sikre ved ipsilateral ulnariskompresjon og pulsoksymetri. Hvilken type kompresjonsdevice man velger å bruke, har liten betydning så lenge den har gode justeringsmuligheter som sikrer patent arterie.

Flere studier bør gjøres for å undersøke høydose versus lavdose ufraksjonert heparin nærmere. Ut ifra det vi vet i dag, er det blødningsmessig trygt å gi 5000 IE. Resultatene tenderer til redusert forekomst av RAO ved høydose versus lavdose heparin, selv om forskjellene ikke er signifikante. Ut ifra det vi vet i dag, er derfor begge alternativer akseptable med hensyn til utvikling av RAO.

Man bør ta sikte på å velge den minste introducer som praktisk er mulig, da en betydelig andel pasienter har en indre arteriediameter mindre enn både 5 og 6 French. Imidlertid kan arteriediameteren manipuleres og utvides med vasodilaterende medikasjon. En kombinasjon av nitroglycerin og verapamil eller nitroglycerin monoterapi, gir trolig lavest forekomst av spasme (27, 28, 41). Imidlertid er ikke ulike doseringen prøvd opp mot hverandre, men de fleste studier tester kombinasjonen nitroglycerin 100-200 µg og verapamil 200 µg til 5 mg.

Forbehandling med statiner synes å redusere forekomst av RAO. Det må gjøres flere studier for å bekrefte dette. Pasienter med høy risiko for koronarsykdom skal stå på lipidsenkende medikamenter etter Helsedirektoratets anbefalinger. Pasienter som skal til koronar angiografi faller trolig ofte i denne kategorien, og vil dra nytte av lipidsenkende medikamenter uavhengig av om det forebygger RAO eller ikke.

Det bør lages felles nasjonale retningslinjer for håndtering av transradial koronar angiografi med hensyn til de faktorer som er diskutert i oppgaven.



# Litteraturliste

1. Transradial Angioplasty. <http://www.ptca.org/radial/overview.html>.
2. Seldinger Technique. [http://en.wikipedia.org/wiki/Seldinger\\_technique](http://en.wikipedia.org/wiki/Seldinger_technique) 2014 14.04.2014.
3. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989 Jan;16(1):3-7. PubMed PMID: 2912567. Epub 1989/01/01. eng.
4. Kiemeneij F, Laarman GJ, de Melker E. Transradial artery coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1995 Jan;129(1):1-7. PubMed PMID: 7817902. Epub 1995/01/01. eng.
5. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011 Apr 23;377(9775):1409-20. PubMed PMID: 21470671. Epub 2011/04/08. eng.
6. Hamon M PC, Mario CD, Nolan J, et al. . Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care \*\* and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention.* 2013 30.01.13;8(9). Epub 28.01.13. Eng.
7. Melberg T, Svennevig, JL. HJERTEKIRURGISK OG KORONAR INTERVENSJONSSTATISTIKK FOR NORGE 2011-12. *Norsk Hjerterforum.* 2014;27:43-6.
8. Melberg T, Svennevig, JL. . HJERTEKIRURGISK OG KORONAR INTERVENSJONSSTATISTIKK FOR NORGE 2009-2010. *Hjerterforum* 2012;25:33-8 Norsk
9. Spaulding C, Lefevre T, Funck F, Thebault B, Chauveau M, Ben Hamda K, et al. Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996 Dec;39(4):365-70. PubMed PMID: 8958424. Epub 1996/12/01. eng.
10. Pancholy SB. Comparison of the effect of intra-arterial versus intravenous heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am J Cardiol.* 2009 Oct 15;104(8):1083-5. PubMed PMID: 19801029. Epub 2009/10/06. eng.
11. Stella PR, Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. Incidence and outcome of radial artery occlusion following transradial artery coronary angioplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1997 Feb;40(2):156-8. PubMed PMID: 9047055. Epub 1997/02/01. eng.
12. Sakai H, Ikeda S, Harada T, Yonashiro S, Ozumi K, Ohe H, et al. Limitations of successive transradial approach in the same arm: the Japanese experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001 Oct;54(2):204-8. PubMed PMID: 11590685. Epub 2001/10/09. eng.
13. Rao SV, Tremmel JA, Gilchrist IC, Shah PB, Gulati R, Shroff AR, et al. Best practices for transradial angiography and intervention: a consensus statement from the society for cardiovascular angiography and intervention's transradial working group. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014 Feb 1;83(2):228-36. PubMed PMID: 24123781. Epub 2013/10/15. eng.
14. Zankl AR, Andrassy M, Volz C, Ivandic B, Krumdordf U, Katus HA, et al. Radial artery thrombosis following transradial coronary angiography: incidence and rationale for treatment of symptomatic patients with low-molecular-weight heparins. *Clin Res Cardiol.* 2010 Dec;99(12):841-7. PubMed PMID: 20625752. Epub 2010/07/14. eng.
15. Feray H, Izgi C, Cetiner D, Men EE, Saltan Y, Baltay A, et al. Effectiveness of enoxaparin for prevention of radial artery occlusion after transradial cardiac catheterization. *J Thromb Thrombolysis.* 2010 Apr;29(3):322-5. PubMed PMID: 19479198. Epub 2009/05/30. eng.

16. Honda T, Fujimoto K, Miyao Y, Koga H, Hirata Y. Access site-related complications after transradial catheterization can be reduced with smaller sheath size and statins. *Cardiovascular intervention and therapeutics*. 2012 Sep;27(3):174-80. PubMed PMID: 22669817. Epub 2012/06/07. eng.
17. Bhat T, Teli S, Bhat H, Akhtar M, Meghani M, Lafferty J, et al. Access-site complications and their management during transradial cardiac catheterization. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012 May;10(5):627-34. PubMed PMID: 22651838. Epub 2012/06/02. eng.
18. Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, Takaki A, Iwami T, Mochizuki M, et al. Intima-media thickening of the radial artery after transradial intervention. An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 2;41(7):1109-14. PubMed PMID: 12679209. Epub 2003/04/08. eng.
19. Snitt 16 - Arterie og vene. <http://www.med-utvuiono/dlophp5/mikro/index.php?articleID=3535>. 13.02.2014.
20. Rathore S, Stables RH, Pauriah M, Hakeem A, Mills JD, Palmer ND, et al. A randomized comparison of TR band and radiSTOP hemostatic compression devices after transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Nov 1;76(5):660-7. PubMed PMID: 20506228. Epub 2010/05/28. eng.
21. Fossum E. Status Radial kompresjon 2012 Norske intervensjonssentre. 10.10.2012
22. TR Band Radial Compression Device  
<http://www.terumo.com/administration/pdfs/collateral%20library/TR%20Band%20Sell%20Sheet.pdf> 2007 12.04.2013.
23. TR Band.
24. RadiStop™ Compression Assist Device Education Module  
<http://www.radi.se/download/1138-10.pdf>
25. RadiStop™  
[http://www.google.no/search?q=radistop&bav=on.2,or.r\\_qf.&bvm=bv.45175338,d.Yms&biw=1366&bih=651&wrapid=tlif136575550232310&um=1&ie=UTF-8&hl=no&tbn=isch&source=og&sa=N&tab=wi&ei=6MdnUYD\\_O4\\_Psgaf-4GwBQ#imgc=MyDCjT088Vk8yM%3A%3BIICKOE6-ro3\\_iM%3Bhttp%253A%252F%252Fwww.sjmprofessional.com%252FProducts%252FUS%252FHemostasis-Management%252F~%252Fmedia%252FCardiac%252520Pro%252FProducts%252FCVD%252FImages%252FRadiStop%252Fradistop\\_hero\\_700.ashx%3Bhttp%253A%252F%252Fwww.sjmprofessional.com%252FProducts%252FUS%252FHemostasis-Management%252FRadiStop.aspx%3B700%3B227](http://www.google.no/search?q=radistop&bav=on.2,or.r_qf.&bvm=bv.45175338,d.Yms&biw=1366&bih=651&wrapid=tlif136575550232310&um=1&ie=UTF-8&hl=no&tbn=isch&source=og&sa=N&tab=wi&ei=6MdnUYD_O4_Psgaf-4GwBQ#imgc=MyDCjT088Vk8yM%3A%3BIICKOE6-ro3_iM%3Bhttp%253A%252F%252Fwww.sjmprofessional.com%252FProducts%252FUS%252FHemostasis-Management%252F~%252Fmedia%252FCardiac%252520Pro%252FProducts%252FCVD%252FImages%252FRadiStop%252Fradistop_hero_700.ashx%3Bhttp%253A%252F%252Fwww.sjmprofessional.com%252FProducts%252FUS%252FHemostasis-Management%252FRadiStop.aspx%3B700%3B227)
26. Sanmartin M, Gomez M, Rumoroso JR, Sadaba M, Martinez M, Baz JA, et al. Interruption of blood flow during compression and radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007 Aug 1;70(2):185-9. PubMed PMID: 17203470. Epub 2007/01/05. eng.
27. Ho HH, Jafary FH, Ong PJ. Radial artery spasm during transradial cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention: incidence, predisposing factors, prevention, and management. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012 May-Jun;13(3):193-5. PubMed PMID: 22226169. Epub 2012/01/10. eng.
28. Kristic I, Lukenda J. Radial artery spasm during transradial coronary procedures. *J Invasive Cardiol*. 2011 Dec;23(12):527-31. PubMed PMID: 22147403. Epub 2011/12/08. eng.
29. Shroff A, Siddiqui S, Burg A, Singla I. Identification and management of complications of transradial procedures. *Curr Cardiol Rep*. 2013 Apr;15(4):350. PubMed PMID: 23420446. Epub 2013/02/20. eng.
30. Statiner. 2013 22.01.2014. Epub 10.03.2013. Norwegian.

31. L8.13.1 Statiner. Norsk Legemiddelhåndok. 2013 24.05.2013. Epub 24.05.2013. Norwegian.
32. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009 Apr;203(2):325-30. PubMed PMID: 18834985. Epub 2008/10/07. eng.
33. Pancholy SB, Patel TM. Effect of duration of hemostatic compression on radial artery occlusion after transradial access. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Jan 1;79(1):78-81. PubMed PMID: 21584923. Epub 2011/05/18. eng.
34. Saito S, Ikei H, Hosokawa G, Tanaka S. Influence of the ratio between radial artery inner diameter and sheath outer diameter on radial artery flow after transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999 Feb;46(2):173-8. PubMed PMID: 10348538. Epub 1999/05/29. eng.
35. Bernat Iea. Low versus Standard Dose of Unfractionated Heparin and Patent Hemostasis in Transradial Coronary Angiography - Randomized Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(TCT-522):B119.
36. Bernat I, Bertrand OF, Rokyta R, Kacer M, Pesek J, Koza J, et al. Efficacy and safety of transient ulnar artery compression to recanalize acute radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am J Cardiol*. 2011 Jun 1;107(11):1698-701. PubMed PMID: 21439528. Epub 2011/03/29. eng.
37. Uhlemann M, Mobius-Winkler S, Mende M, Eitel I, Fuernau G, Sandri M, et al. The Leipzig prospective vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Jan;5(1):36-43. PubMed PMID: 22230148. Epub 2012/01/11. eng.
38. Pancholy S, Coppola J, Patel T, Roke-Thomas M. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 Sep 1;72(3):335-40. PubMed PMID: 18726956. Epub 2008/08/30. eng.
39. Dahm JB, Vogelgesang D, Hummel A, Staudt A, Volzke H, Felix SB. A randomized trial of 5 vs. 6 French transradial percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Oct;57(2):172-6. PubMed PMID: 12357515. Epub 2002/10/03. eng.
40. Chen CW, Lin CL, Lin TK, Lin CD. A simple and effective regimen for prevention of radial artery spasm during coronary catheterization. *Cardiology*. 2006;105(1):43-7. PubMed PMID: 16254422. Epub 2005/10/29. eng.
41. Boyer N, Beyer A, Gupta V, Dehghani H, Hindnavis V, Shunk K, et al. The effects of intra-arterial vasodilators on radial artery size and spasm: implications for contemporary use of trans-radial access for coronary angiography and percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2013 Nov-Dec;14(6):321-4. PubMed PMID: 24095616. Epub 2013/10/08. eng.
42. Kotowycz MA, Johnston KW, Ivanov J, Asif N, Almoghairi AM, Choudhury A, et al. Predictors of Radial Artery Size in Patients Undergoing Cardiac Catheterization: Insights From the Good Radial Artery Size Prediction (GRASP) Study. *Can J Cardiol*. 2014 Feb;30(2):211-6. PubMed PMID: 24461923. Epub 2014/01/28. eng.
43. Vuurmans T, Hilton D. Brewing the right cocktail for radial intervention. *Indian Heart J*. 2010 May-Jun;62(3):221-5. PubMed PMID: 21275297. Epub 2011/02/01. eng.
44. Dahm JB, van Buuren F. Transradial percutaneous coronary interventions: technique, materials & procedure in the light of anatomical and technical considerations. *Indian Heart J*. 2010 May-Jun;62(3):214-7. PubMed PMID: 21275295. Epub 2011/02/01. eng.
45. Kiemeneij F, Vajifdar BU, Eccleshall SC, Laarman G, Slagboom T, van der Wieken R. Evaluation of a spasmolytic cocktail to prevent radial artery spasm during coronary

procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003 Mar;58(3):281-4. PubMed PMID: 12594687. Epub 2003/02/21. eng.

46. Yasue H, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Nakagawa H, Nakayama M, et al. Effects of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, on coronary spasm after withdrawal of calcium-channel blockers. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May 6;51(18):1742-8. PubMed PMID: 18452779. Epub 2008/05/03. eng.

47. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer (IS-1550). 2009.