

Verisuonikasvutekijän käyttö ja turvallisuus
vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoitona

Iiro Hassinen
Tutkielma
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos
Helmikuu 2014

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

HASSINEN, IIRO N.P.: Verisuonikasvutekijän käyttö ja turvallisuus vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavien potilaiden hoitona

Opinnäytetutkielma, 32 sivua

Opinnäytetyön ohjaajat: professori Juha Hartikainen, apulaisylilääkäri Antti Kivelä

Helmikuu 2014

Avainsanat: sepelvaltimotauti, arterioskleroosi, iskemia, verisuonikasvutekijä (VEGF), rekombinanttiproteiinihoito, KAT, turvallisuus.

Sydän- ja verisuonitautikuolleisuus kehittyneissä maissa on ollut laskussa jo vuosikymmeniä. Kuolleisuus kehittyvissä maissa on kuitenkin lisääntynyt huomattavasti. Huolimatta esiintyvyyden laskusta, sydän- ja verisuonisairaudet ovat kehittyneissäkin maissa merkittävin ennenaikaista kuolleisuutta aiheuttava sairausryhmä. Vaikka sydänkuolleisuuden esiintyvyyttä on saatu laskettua työikäisillä ihmisillä Suomessa, väestön ikääntyessä sydänsairaiden ihmisten määrä kasvaa edelleen ja sydänsairaudet ovat yhä vaikeampia hoitaa.

Kasvava joukko ihmisiä sairastaa hankalaa, oireista sepelvaltimotautia ja kärsii päivittäin siihen liittyvistä rintakivuista. Sepelvaltimotautia ei pystytä enää pallolaajennustoimenpitein tai ohitusleikkauksen avulla hoitamaan, jos tauti on levinnyt laajalle tai leikkausriskit ovat suuret. Tällaisia henkilöitä kutsutaan no-option-potilaiksi.

No-option-potilaiden uudeksi hoitomuodoksi on yritetty kehittää geenihoitoa. Geenihoidon vaikutuksia ihmisiin on tutkittu jo yli 10 vuoden ajan, ja sen turvallisuus on voitu osoittaa useassa eri tutkimuksessa. Lupaavista eläintutkimuksista huolimatta ongelmana on toistaiseksi ollut hoitomuodon vaatimaton teho ihmisillä.

Tämän työn tarkoituksena oli tutkia adenovirus-välitteisen verisuonen kasvutekijä-D:n (AdVEGF-D) turvallisuutta sydänlihaksen sisäisenä injektiona vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavilla henkilöillä. Lisäksi työssä perehdyttiin sepelvaltimotaudin etiologiaan, patogeenisiin, diagnostiikkaan ja eri hoitomuotoihin.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of

Health Sciences

School of Medicine

Medicine

HASSINEN, IIRO N.P.: Safety and usage of vascular endothelial growth factor for patients with severe coronary artery disease

Thesis, 32 pages

Tutors: Juha Hartikainen, professor, Antti Kivelä, deputy chief

February 2014

Keywords: coronary artery disease, arteriosclerosis, ischemia, vascular endothelial growth factor, recombinant protein, KAT, safety.

Mortality from cardiovascular disease has been declining for decades in developed countries. Although the mortality rate in developing countries has increased considerably. Despite declining in the incidence of heart disease, it is still the most significant reason of premature mortality.

Although the incidence of cardiovascular mortality has declined among people of working age in Finland there will be more people with heart disease and diseases are becoming more difficult to deal with due to aging of population. A growing number of people suffer angina pectoris daily because of severe coronary artery disease. Coronary artery disease cannot be treated with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft if disease is too severe or complication risks are too high. Those patients are called no-option-patients.

New method of treatment for no-option-patients has been tried to develop gene therapy. Gene therapy has been studied for more than ten years in humans and safety has been shown in several studies. Despite the promising animal studies efficacy of treatment has been low in humans so far.

Purpose of this thesis was to study safety of the intramuscular adenovirus mediated vascular endothelial growth factor-D (adVEGF-D) injection for people with severe coronary artery disease. In addition thesis examines etiology, pathogenesis, diagnosis and different forms of treatments of coronary artery disease.

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO.....	5
2. SYDÄMEN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA.....	7
2.1. Sydämen rakenne ja fysiologia.....	7
2.2. Sepelvaltimoiden histologia ja molekyylibiologia.....	7
3. SEPELVALTIMOTAUTI.....	9
3.1. Etiologia ja riskitekijät.....	9
3.2. Patogeneesi.....	10
3.3. Diagnostiikka.....	13
3.4. Hoito.....	14
3.4.1. Hoitovaihtoehdot.....	14
3.4.2. Ennusteeseen vaikuttava lääkehoito.....	15
3.4.3. Oireita lievittävä lääkehoito.....	16
3.4.4. Kajoavat hoidot.....	16
4. VERISUONIKASVUTEKIJÄT	18
4.1. Yleistä.....	18
4.2. Verisuonikasvutekijöiden löytäminen.....	18
4.3. Vaikutusmekanismit.....	18
4.4. Käyttö hoitona	19
5. AdVEGF-D-GEENIN SYDÄMEN SISÄISEN SIIRRON TURVALLISUUS KOLMEN KUU- KAUDEN AIKAVÄLILLÄ.....	21
5.1. Aineisto ja menetelmät.....	21
5.1.1. Tutkimuspopulaatio.....	21
5.1.2. Sokkoutus.....	22
5.1.3. Toimenpide.....	23
5.1.4. Tutkimusgeeni.....	23
5.1.5. Turvallisuuden seuranta.....	23
5.1.6. Tulosten analysointi.....	24
6. Tulokset.....	25
6.1. Vakavat haittatapahtumat.....	25
6.2. Ei-vakavat haittatapahtumat.....	26
7. Pohdinta.....	29
Lähteet.....	31

1. JOHDANTO

Sepelvaltimotauti on Suomessa edelleen merkittävä ennenaikaiseen kuolleisuuteen johtava tauti. Sen ilmeneminen on siirtynyt länsimaissa yhä myöhempään ikään, mutta väestön eläessä vanhemmaksi sepelvaltimotautia sairastavien henkilöiden määrä on kasvanut. Ennaltaehkäisevään hoitoon on Suomessa panostettu ja sillä onkin saatu aikaan merkittävä lasku sepelvaltimotaudin ilmaantuvuudessa ja kuolleisuudessa työikäisen väestön keskuudessa.

Sydänsairauksien laatu vaihtelee maittain kehitysasteen mukaan. Teollisuusmaissa sydänsairaudet ovat nykypäivänä lähes täysin elintapasairauksia. Taustalla ovat mm. tupakointi, ravinnon tyydyttyneen rasvan lisääntynyt saanti ja liikunnan vähyys. Suomessa sepelvaltimotauti aiheuttaa noin puolet sydän- ja verisuonitautien kuolleisuudesta. Kehittyvissä maissa taas sydän- ja verisuonisairauksien taustalla on paljon infektioiden aiheuttamia reumaattisia sydänsairauksia.

Sepelvaltimotaudin hoitomuodot ovat kehittyneet huomattavasti. Ohitusleikkaustekniikat ovat tulleet yhä turvallisemmaksi ja leikkauskomplikaatiot ovat vähentyneet. Lääkityksen kehityksen ansiosta myös ohitussiirteiden uudelleen tukkeutumista on voitu vähentää. Sepelvaltimoiden pallolaajennuksesta on tullut tärkeä akuutin sydäninfarktin hoitomuoto. Pallolaajennus on todettu huomattavasti tehokkaammaksi kuin liuotushoito. Pallolaajennustoimenpiteen jälkeistä sepelvaltimon uudelleen ahtautumista on niin ikään onnistuttu vähentämään parempien teknisten ratkaisujen ansiosta.

Sepelvaltimotauti aiheuttaa edetessään yhä useamman suonen hankalan ja laaja-alaisen ahtautumisen. Väestön vanhetessa hoitoon tulee yhä useammin pitkälle edennyttä sepelvaltimotautia sairastavia ihmisiä. Tämä on johtanut siihen, että kaikkein vaikeimmin sairaille henkilöille eivät nykyiset hoitomuodot enää tarjoa riittävää apua. Kaikkia ahtautumia ei pallolaajennuksella tai ohitusleikkauksella voi hoitaa. Myös komorbiditeetti eli monen sairauden yhtäaikainen esiintyminen vaikeuttaa perinteisten hoitokeinojen käyttöä. Ohitusleikkauksen komplikaatoriskit voivat nousta liian suuriksi todennäköisesti saavutettavaan hyötyyn nähden.

Tällaisten potilaiden avuksi on pyritty kehittämään uusia hoitokeinoja. Kun lääkehoidon teho ei enää riitä, käytetään kivun hoitoon neurostimulaattorihoitoja ja epiduraalipuudutusta. Uusimpana hoitomuotona on kehitetty kantasoluja sekä sydänlihaksen uudissuonten kasvua lisääviä kasvutekijägeenejä.

Opinnäytetyössäni tutustun sepelvaltimotaudin etiologiaan, patogeneesiin, diagnostiikkaan sekä perinteisiin ja kehitteillä oleviin hoitomuotoihin. Kuopiossa verisuonten kasvutekijägeenin käyttöä valtimotaudin hoitomuotona on tutkittu jo paljon. Tässä työssä on tarkoitus tutkia adenovirukseen siirretyn VEGF-D-kasvutekijän sydämen sisäisen siirron turvallisuutta 15 potilaan sokkoutetussa tutkimuksessa, joka suoritettiin Kuopion yliopistollisessa sairaalassa sydänkeskuksessa.

2. SYDÄMEN ANATOMIA JA FYSIOLOGIA

2.1. Sydämen rakenne ja fysiologia

Sydänlihassolut tarvitsevat aineenvaihdunnassaan happea tuottaakseen energiaa. Tärkeimmät tarvittavan hapen määrään vaikuttavat tekijät ovat vasemman kammion systolinen seinämäkuormitus, supistumisvireys ja syketaajuus. Sydämen hapen saannista vastaavat sepelvaltimot. Sydämen vasemman puolen verenkierrosta vastaavat pääasiassa vasen etulaskeva sepelvaltimo (LAD eli left anterior descendens) sekä vasen kiertävä sepelvaltimo (LCX eli left circumflex). Molemmat valtimot saavat alkunsa haarautuessaan aortan tyveen kiinnittyneestä vasemmasta päähaarasta (LM eli left main). Oikean puolen verenkierrosta vastaa oikea sepelvaltimo (RCA eli right coronary artery) haaroineen. Verenvirtaus sepelvaltimoissa tapahtuu pääasiassa diastolen aikana. (2,3)

Sydän käyttää jo normaalissa perusaineenvaihdunnassaan kolme neljänestä sinne valtimoveren mukana tulevasta hapesta. Tärkein virtaavan veren määrää säätelevä tekijä on valtimoiden läpimitta. Ahtauma sepelvaltimossa aiheuttaa virtaavan veren tilavuuden laskun ahtauman alapuolella. Sydän pystyy kuitenkin kompensoimaan tilannetta tiettyyn pisteeseen asti. Kun virtauksen säätelyvara ylittyy, ehtyy happi ensimmäisenä sydämen sisimmästä lihasvyöhykkeestä. Tätä kutsutaan iskemiaksi eli verenvähyydeksi. Kun sydänlihaksen hapentarve ylittää hapensaannin, syntyy sepelvaltimotautikohtaus. Iskeeminen kohtaus eli sepelvaltimotautikohtaus altistaa rytmihäiriöille ja sydämen pumppaustoiminnan heikkenemiselle. Kohtaus aistitaan yleensä säteilevänä rintakipuna ja hengenahdistuksena. (2,3,4)

2.2. Sepelvaltimoiden histologia ja molekyylibiologia

Valtimot ovat histologiselta ominaisuuksiltaan lähes yhtenäisiä joka puolella kehoa. Eriasteista mukautumista esiintyy valtimon sijainnista ja sen suonittamasta kudoksesta riippuen. Tärkeimmät erot esiintyvät sileälihassolukerroksen paksuudessa ja soluväliaineen koostumuksessa. Valtimot muodostuvat kolmesta kerroksesta: intima, media ja adventitia. Kerrokset muodostuvat endoteelisoluista, sileälihassoluista ja soluväliaineesta, joka sisältää kollageenia, elastiinia ja glykosaminoglykaaneja. (2,4)

Normaalisti valtimon luumenin eli ontelon puoleinen intima muodostuu yksittäisestä endoteelisolujen kerroksesta, jonka alla on ohut kerros endoteelin alaista sidekudosta. Intima- ja media-kerroksen toisistaan erottaa internal elastic lamina. Endoteelisolukolla on monia tärkeitä synteettisiä ja metabolisia tehtäviä, joiden tasapaino on välttämätöntä veren normaalille virtaukselle suonen sisällä. Endoteelisolukko on puoliläpäisevä kalvo, joten se kontrolloi pienempien ja suurempien molekyylien virtausta verestä suonen ulompiin kerroksiin. Endoteelin läpäisevyyteen voivat vaikuttaa useat asiat, kuten verenpaine, histamiini ja sytokiinit. Ennen kaikkea endoteelilla on tärkeä tehtävä veren paikallisen hyytymisen kontrolloinnissa tuottamalla mm. prostasykliinejä, plasminogeenin-aktivaattoreita, Von Willebrandin tekijää ja hepariinin kaltaisia molekyyliä. Endoteelisolukko tuottaa myös verisuonien kasvuun vaikuttavaa verisuonienkasvutekijää VEGF (Vascular endothelial growth factor). (2,3,4)

Media-kerros muodostuu kokonaisuudessaan sileälihassoluista, jotka saavat ravintonsa suoraan valtimon sisältä internal elastic laminassa olevien reikien ansiosta. Sileälihassolukerros vastaa verisuonien laajenemisesta ja supistumisesta. Ne myös syntetisoivat kollageenia, elastiinia ja proteoglykaaneja. Sileälihassolukerros on jatkuvasti uusiutuvaa solukkoa, jonka jakaantumisenopeutta säätelevät useat molekyylit mm. interferoni-gamma ja typpioksidi. (2,3,4). Jos sileälihaskerros on paksu, diffuusio suonen sisältä olisi yksinään riittämätön turvaamaan lihassolujen ravinnon saannin, joten suurimpia valtimoita ruokkivat pienemmät valtimot, joita kutsutaan nimellä vasa vasorum.

Useimmissa valtimoissa external elastic lamina erottaa median ja adventitian toisistaan. Valtimoiden uloin kerros, adventitia, muodostuu sidekudoksesta sekä siinä kulkevista hermoista ja vasa vasorumeista. (4)

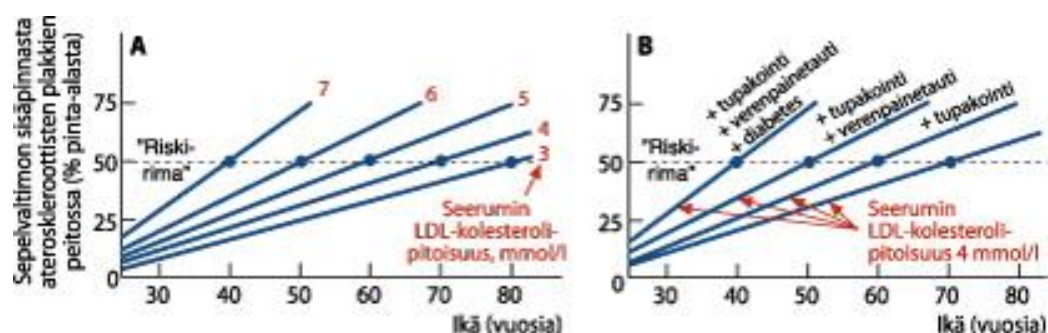
3. SEPELVALTIMOTAUTI

3.1. Etiologia ja riskitekijät

Sepelvaltimotauti on edelleen johtavia kuolinsyitä Suomessa ja maailmalla. Iän noustessa riski saada iskeeminen sepelvaltimotautitapahtuma kasvaa jokaisella vuosikymmenellä. Riski kasvaa jo nuoruusvuosista lähtien, vaikkakin tautia tavataan tavallisesti vasta keski-ikäisillä ja sitä vanhemmilla. Miehet ovat naisia alttiimpia sairastumaan sepelvaltimoahtautamaan. Perimällä on myös todettu olevan merkitystä sepelvaltimotaudin synnyssä.

Hyperlipidemia on merkittävä sepelvaltimotaudille altistava tekijä. Kokonaiskolesterolin ohella etenkin korkealla LDL-kolesteroliarvolla on riskiä nostava vaikutus (kuva 1). Toisaalta korkealla HDL-kolesteroliarvolla on riskiä pienentävä vaikutus, vaikkakin tällä on varsin vähäinen näyttö sepelvaltimotautitapahtumilta suojaavana tekijänä. Urheilulla ja kohtuullisella alkoholin käytöllä on todettu olevan HDL-kolesterolia kohottava vaikutus.

Verenpainetauti on merkittävä sepelvaltimotaudin riskitekijä. Sekä diastolinen että systolinen verenpaine molemmat vaikuttavat riskiin. Tupakointi lisää riskiä saada sepelvaltimotauti. Askallinen tupakkaa päivittäin useamman vuoden ajan kaksinkertaistaa riskin saada iskeeminen sydäntapahtuma. Diabetes on merkittävä sepelvaltimotaudille altistava riskitekijä. Myös useat muut tekijät vaikuttavat sepelvaltimotaudin riskiin eikä kaikkia riskitekijöitä ei vielä tunneta. (1,2,3,4)



KUVA 1. Kuvassa on esitetty 50 % kriittinen raja-arvo. Kun sepelvaltimon sisäpinnasta yli puolet on ateroskleroottisten plakkien peitossa, on sepelvaltimotaudin vaara erittäin suuri. Kuvissa on havainnollistettu yleisimpien tunnettujen riskitekijöiden LDL-kolesteroli-pitoisuuden, tupakoinnin, verenpaineen ja diabeteksen vaikutusta riskiin sairastua sepelvaltimotautiin tietyssä iässä. (Kirjasta Duodecim Kardiologia 1.10.2008 ,Petri T. Kovanen.)

3.2. Patogeneesi

Sepelvaltimotaudin patofysiologisten muutosten ymmärtämiseksi tauti on jaoteltu histologisesti kuuteen eri alaryhmään (kuva 2). Ensimmäiset kolme ryhmää eivät aiheuta kliinisiä ilmentymiä, viimeiset kolme voivat niitä aiheuttaa. Jaottelu perustuu verisuonen seinämän sisältämien molekyylien määrään ja laatuun eli verisuonen seinämän morfologisiin ominaisuuksiin. Suonen seinämän morfologia voi muuntua tai pysyä samanlaisena ajan kuluessa mikä mahdollistaa alaryhmän vaihtumisen. Alaryhmien I–III ahtaumat ovat tyyppillisesti suhteellisen pieniä ja paikallisia ja muodostuvat kolesteroliesteri- ja lipoproteiinikertymistä sekä makrofageista. Intimassa havaitaan vain vähäisiä muutoksia. Mediassa tai adventitiassa muutoksia ei esiinny toisin kuin vaikeimmissa taudin muodoissa. (2,4,5)

Ykköstyypin tauti määritellään seuraavasti: Verisuonen intima-kerroksesta on mahdollista havaita mikroskooppisesti ja biologisesti muutoksia. Tällaisia muutoksia havaitaan jo vastasyntyneillä ja nuorilla. Histologiset muutokset ovat vähäisiä, intimassa havaitaan lipidejä sisältäviä eristäytyneitä makrofagikeskittyymiä. Makrofagien kerääntyminen sepelvaltimoihin voidaan havaita myös koe-eläimillä, joille aiheutetaan hyperkolesterolemia. Hyperkolesterolemia aiheuttaa lisääntyneen monosyyttien vaeltamisen sepelvaltimoihin sioilla, kaneilla sekä apinoilla. (2,5)

Kakkostyypin taudissa muutokset voivat olla jo paljaalla silmälläkin nähtävissä. Verisuonen intimassa on rasvajuovia, jotka muodostuvat kerroksittain järjestäytyneistä rasvapi-toisista makrofageista. Sileälihassolut sisältävät lipidikertymiä makrofagien tapaan. Myös lipidejä sisältämättömien makrofagien määrä verisuonen seinämässä on suurempi kuin tyyppi 1:ssä, soluvälitilassa sen sijaan lipidikertymiä on edelleen vähän. Lipidikertymät muodostuvat pääasiassa kolesteroliesteristä, jota on noin 75 % kertymistä. Loppu muodostuu kolesterolista ja fosfolipideistä. Muutokset valtimopuustossa syntyvät usein tyyppilisiin paikkoihin. Kohdat, missä tauti etenee, ovat yleensä ennakoitavissa. Muutoskohdan sijaintiin vaikuttavat ennen kaikkea mekaaniset voimat, kuten verisuonen sisäinen paine, joka kohdistuu suonen seinämään. Suonen anatominen sijainti ja rakenne vaikuttavat myös, erityisesti suonien haarautumiskohdat ja jyrkät kulmat ovat alttiita paikkoja ah-

tauman muodostumiselle. Tällaisia muutoksia voidaan havaita jo noin kymmenvuotiaiden lasten sepelvaltimoissa, tyypillisesti vasemman sepelvaltimon tyviosissa. Lapsilla, joilla on havaittu tyyppi kahden muutoksia, on mitattu korkeampia plasman kolesterolipitoisuuksia kuin vastaavan ikäisillä terveillä lapsilla. (2,5)

Tyyppi 3:n tauti määritellään kakkostyyppissa havaittavien histologisten ja biologisten muutosten ja tyyppin neljä ateromatoottisten muutosten välimuodoksi. Tyypissä kolme havaitaan edellisen ryhmän muutosten lisäksi pieniä mikroskooppisesti havaittavia lipidikertymiä soluvälitilassa. Nämä kertymät korvaavat sidekudosta ja ajavat sileälihassoluja erilleen toisistaan heikentäen näin verisuonen seinämän tukikudosta. (2,5)

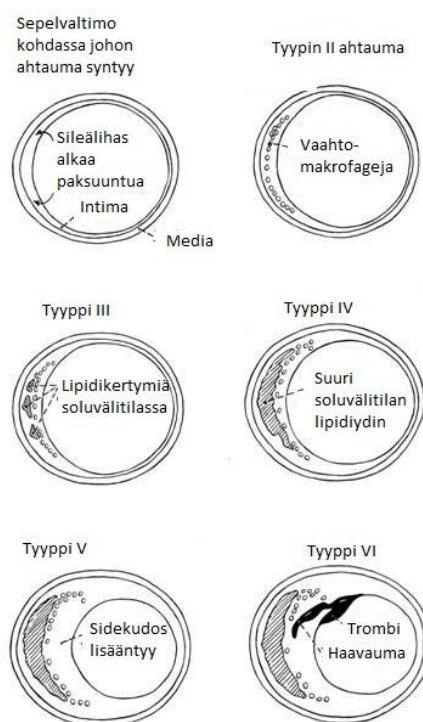
Nelostyyppin tautia kutsutaan myös ateromatoottiseksi tautimuodoksi. Soluvälitilan lipidikertymä muodostuu suuremmaksi ja järjestäytyneemmäksi kokonaisuudeksi. Komplikaatioita, kuten lipidiytimen hajoamista tai trombimassan kerääntymistä, ei esiinny. Tyyppin neljä tautia pidetään ensimmäisenä vakavana muutoksena sen aiheuttaman intimakkeroksen huomattavan rakenteellisen muutoksen vuoksi. Aterooma kasvattaa valtimon seinämän paksuutta, mutta usein se ei kuitenkaan kavenna verisuonen sisähalkaisijaa. Verisuonen seinämän solujen rakenne on häiriintynyt ja jotkin sileälihassolujen organismit kalkkeutuvat. Kudoserakenne lipidiytimen ja endoteelisolukon välissä on kuitenkin säilynyt samanlaisena kuin tyyppi kolmessa. (2,6)

Viitostyyppin tauti voidaan jakaa vielä kolmeen erilliseen ryhmään tarkemman histologisen rakenteen mukaan. Pääasiallinen ero edelliseen ryhmään on, että muutoskohtaan on jo muodostunut uutta fibroottista sidekudosta. Muutosta voidaan nimittää fibroateroomaksi. Se muodostuu kollageenista ja sileälihassoluista, joissa on erityisen paljon karkeaa endoplastista retikulumia. (2,6)

Kuutostyyppin taudinkuva syntyy yleensä, kun tyyppi neljän tai viiden muutoskohta etenee, mutta tyyppi kuuden muutos voi syntyä myös ennestään histologiselta rakenteeltaan aivan täysin normaalin suonen kohtaan, mikä johtuu mahdollisesti ulkoisesta rasitteesta. Verisuonen pinnan rakenne häiriintyy, kun siihen syntyy fissuuroita tai ulseraatioita eli haavaumia, jotka yleensä syntyvät ateromatoottisten muutosten paikalle. Kun epiteelisolukko on rikkonainen, alkaa siihen muodostua trombia eli verihyytymää. (2,6)

Trombeja on monesti nähtävissä jo 30-vuotiailla ihmisillä. Sepelvaltimoissa havaitaan pitemmälle kasvaneita plakkeja, joiden yhteydessä on plakin pinnalle kertyneitä verihyytymiä. Niiden koko on vaihtelevaa ja osassa on nähtävissä kerrostumia, mikä kertoo niiden eri-ikäisyydestä. Vaikka haavaumat ja trombien alaiset verenvuodot yleensä paranevatkin, samoin kuin trombit liukenevat, on mahdollista, että haavaumakohtaan kehittyy verisuonen onteloa ahtauttava muutos. Hyytymän muodostus verisuonessa alkaa, kun endoteelisolukko on rikkonainen tai sen kemialliset ominaisuudet eivät toimi normaalisti. Suonen seinämän sisäiset vuodot voivat saada aikaan hyytymän muodostuksen, samoin kuin veren virtauksen mekaaninen este suonessa. Systemiset tekijät vaikuttavat myös hyytymän muodostukseen. Plasman korkeiden fibrinogeenitasojen on todettu olevan yleisempiä henkilöillä, joilla esiintyy kliininen iskemia. Dyslipidemian ja tupakoinnin on todettu lisäävän hyytymistäipumusta. Jos hyytymä ei liukene kuten normaalisti, alkaa siihen kerääntyä sileitä lihassoluja, jotka syntetisoivat kollageenia. Lopulta trombin päälle kasvaa endoteelisolukerros. Muutosalueella on normaalia vilkkaampi sytokiinien ja kasvutekijöiden erityis, joka saa aikaan muutoksia sileälihassolujen jakaantumisenopeudessa ja liikkumisessa mahdollistaen näin onteloa ahtauttavan prosessin nopeutumisen. (2,6,7)

Varsinaisen trombin muodostuksesta vastaa suurelta osin rikkoontuneen endoteelin alta paljastunut von Willebrandin tekijä, joka toimii siltana verihiutaleiden reseptorien ja paljastuneen kollageenin välillä. Verihiutaleet voivat sitoutua myös muihin soluvälitilan komponentteihin. Verihiutaleiden sitoutuessa kollageeniin verihiutaleet aktivoituvat ja alkavat erittää adenosiinidifosfaattia (ADP) ja tromboksaani A₂:ta (TxA₂). Tätä seuraa suuremman verihiutalemäärän vaellus eli aggregaatio paikalle. Näihin hyytymisreitteihin vaikuttavat monet veren hyytymiseen vaikuttavat lääkkeet. Trombiini, jota erittyy, kun hyytymiskaskadi aktivoituu, saa aikaan verihiutaleiden lisääntyneen aggregaation. Tätä seuraa verihiutaleiden tiivistyminen, samaan aikaan kun trombiini muuttaa fibrinogeenin fibriiniksi. Fibriini stabiloi ja ankkuroi aggregoituneet verihiutaleet paikalleen. (2,6,7)



KUVA 2. Kuvassa esitetään sepelvaltimotaudin histologinen jaottelu taudin vaikeusasteen mukaan. Mukattu kuvasta Sary H C ym. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:1512-1531.

3.3. Diagnostiikka

Kajoamattomat tutkimukset ja huolellinen haastattelu riittävät useimmilla potilailla sepelvaltimotaudin diagnoosiin. Kajoamattomista tutkimuksista tärkein ja käytetyin on rasituskoel. Muita kajoamattomia diagnostisia tutkimuksia ovat sydämen isotooppitutkimukset SPECT (Single photon emission computed tomography) ja PET (Positronemission tomography) sekä sydämen tietokonetomografia- ja magneettitutkimukset. Tutkimukset perustuvat verenkierron tai aineenvaihdunnan vilkkauden mittaamiseen sydänlihaksessa. Heikosta verenkierrosta kärsivillä alueilla aineenvaihdunta on hidastunut terveeseen alueeseen verrattuna. Näistä kahdesta tutkimuksesta PET-tutkimuksen on todettu olevan huomattavasti herkempi ja tarkempi toteamaan sepelvaltimotauti. (3,8)

Sydämen magneettitutkimuksella voidaan luotettavasti tutkia sydämen rakenteita ja anatomiaa. Sepelvaltimoita magneettitutkimuksella ei toistaiseksi runsaasta teknisestä kehityksestä huolimatta pystytä luotettavasti kuvantamaan, vaikka sepelvaltimotaudin komplikaatiot, kuten infarktiarvet, sillä pystytäänkin jo havaitsemaan. Hapenpuutteesta kärsiviä alueita pystytään vielä korostamaan kuvauksen yhteydessä annettavalla varjoaineella ja seuraamalla sen jakautumista sydänlihaksessa. (3,8)

Varjoaineavusteisena tehdyllä sepelvaltimoiden tietokonetomografiakuvauksella on erinomainen negatiivinen ennustearvo eli sillä pystytään varsin luotettavasti sulkemaan pois sepelvaltimotaudin mahdollisuus oikein valituilla potilailla. Tämä tutkimus on huomattavasti vähemmän kajoava kuin sepelvaltimoiden katetriangiografia. Tietokonetomografiakuvauksen käyttöä rajoittavat useat eri tekijät, kuten eteisvärinä, joka on varsin yleinen sydänsairailta potilailla. (3,8)

Sepelvaltimoiden varjoainekuvauksella voidaan sepelvaltimotauti kiistattomasti todeta tai poissulkea. Se on myös ainut kuvausmenetelmä, jossa voidaan samalla kerralla kuvauksen kanssa myös hoitaa itse ahtauma. (3)

Sepelvaltimoiden seinämien sisäisiä olosuhteita voidaan kartoittaa IVUS (Intravascular ultrasound) sekä OCT (Optical coherence tomography) -tutkimuksilla. Molemmissa tutkimuksissa kuvauskatetri viedään sepelvaltimeen, jolloin saadaan sepelvaltimon seinämärakenteesta kuva. IVUS-tutkimus perustuu ultraääneen ja sen takaisin kimpoamiseen anatomisista rakenteista. OCT-tutkimus taas perustuu valoon ja sen takaisinheijastumiseen. OCT-tutkimuksella päästään jopa 10-kertaiseen tarkkuuteen IVUS-tutkimukseen verrattuna. Näillä tutkimuksilla saadaan tietoa ahtauman sijainnista, pituudesta ja suhteesta sivuhaaroihin, lisäksi voidaan arvioida ahtauman merkittävyyttä. Sepelvaltimoahtauman merkittävyyttä suhteessa potilaan kokemiin oireisiin voidaan parhaiten arvioida paine- (FFR) ja virtausmittauksin (CFR). Näissä tutkimuksissa katetrin avulla määritetään sepelvaltimon virtausnopeus tai paine ahtauman molemmin puolin sekä levossa että lääkerasituksessa. (3,8)

3.4. Hoito

3.4.1. Hoitovaihtoehdot

Sepelvaltimotaudin hoito perustuu kahteen päälinjaan, konservatiiviseen eli lääkkeelliseen hoitoon ja operatiiviseen eli kajoavaan, sepelvaltimoiden manipulatioon perustuvaan hoitoon. Hoidon perustana on aina lääkehoito vaikka jatkossa olisikin tarkoitus operatiivisesti hoitaa tautia. Lääkehoidon kuten muunkin hoidon tarkoituksena on parantaa potilaan elämänlaatua lievittämällä kipua. Toinen hoidon tavoite on parantaa taudin ja potilaan eliniän ennustetta. Konservatiiviseen hoitoon kuuluu lääkkeellisen hoidon lisäksi myös elämäntapojen hoito. (3,8)

3.4.2. Ennusteeseen vaikuttava lääkehoito

Asetyylisalisyylihappo eli ASA vaikuttaa valtimotrombeja ehkäisevästi ja on vakiinnuttanut asemansa sepelvaltimotautipotilaan hoidossa. Se vähentää sydäninfarkteja ja äkkikuolemia sepelvaltimotautipotilailla noin kolmanneksella. ASAn aiheuttama vuotovaara on selkeästi saavutettavaa hyötyä pienempi. Mikäli potilas ei pysty käyttämään asetyyilisalisyylihappoa, on toisena vaihtoehtona klopidogreeli. Pallolaajennustoimenpiteen jälkeen käytetään yleensä sekä ASAAA että klopidogreeliä estämään ahtauman uudelleen tukkeutuminen. Toimenpiteen jälkeen käytettyyn lääkitykseen ja sen kestoon vaikuttavat tehty toimenpide ja mahdollinen stenttien käyttö. (3,8)

Statiinit vaikuttavat veren kolesteroliarvoihin ja stabiloivat jo verisuonten seinämissä olevia plakkeja. Statiinien on myös todettu vähentävän rintakipuja. Ennusteellinen vaikuttavuus on saman suuruinen ASAn kanssa. Statiinien on todettu vähentävän sepelvaltimotaudin komplikaatioita noin kolmanneksella. (3,8)

Angiokonvertaasientsyymin estäjien eli ACE-estäjien on todettu ehkäisevän sepelvaltimotaudin komplikaatioita keskimäärin noin 20 %. Lääkeryhmän teho perustuu osittain sen verenpainetta laskevaan vaikutukseen. ACE-estäjien ennustetta parantava teho on osin vielä selvittämättä. Angiotensiinireseptorien salpaajilla eli ATR-salpaajilla ei ole todettu vastaavaa jälkiehkäisevää vaikutusta, mutta niitä voi käyttää potilailla, jotka eivät ACE-estäjiä siedä. (3,8)

Beetasalpaajat laajentavat sepelvaltimoiden pinta-alaa ja pienentävät rytmihäiriöalttiutta. Beetasalpaajahoidon on todettu parantavan sydäninfarktin sairastaneiden ennustetta vähentämällä kuolemanvaaraa noin 25 %. (3,8)

3.4.3. Oireita lievittävä lääkehoito

Pelkästään angina pectoris -kipuun vaikuttavana lääkkeenä voidaan käyttää nitraatteja ja kalsiumestäjiä. Myös beetasalpaajilla on kipuja vähentävää vaikutusta. Nitraattien teho perustuu niiden aikaansaamaan typpioksidin vapautumiseen ja sitä kautta tapahtuvaan verisuonien laajenemiseen eli vasodilataatioon. Kalsiumestäjien teho perustuu mm. valtimoiden laajentumiseen. Niiden kivunlievitysteho on todettu suunnilleen beetasalpaajia vastaavaksi. Yhdelläkään kalsiumestäjällä ei kuitenkaan ole voitu osoittaa olevan ennustetta parantavaa vaikutusta. (3,8)

3.4.4. Kajoavat hoidot

Päivittäisessä käytössä olevat kajoavat sepelvaltimotaudin hoitomuodot ovat sepelvaltimoiden pallolaajennus ja stenttaus eli PCI (percutaneous coronary intervention) sekä ohitusleikkaus eli CABG (coronary artery bypass graft). Pallolaajennuksen yhteydessä esiintyviin erityistilanteisiin on kehitetty erilaisia hoitomahdollisuuksia. Hankalasti kalkkeutunut suoni voidaan pallolaajennustoimenpiteen yhteydessä avata rotablaatiolla. Siinä erittäin suurella nopeudella pyörivä timanttipora hajottaa kalkkeuman, jonka paikalle voidaan tehdä pallolaajennus ja stenttaus eli tukiverkotus. Pallolaajennukseen yhdistetään nykyään lähes aina ahtautuneen kohdan stenttaus. Siinä ahtautuneeseen sepelvaltimon kohtaan tuodaan katetrilla verkkoputki, joka laajennetaan läpimitaltaan sepelvaltimon halkaisijaa vastaavaksi. Tällä pyritään estämään sepelvaltimon kasaan painuminen pallolaajennuksen jälkeen. Stentillä pyritään myös ehkäisemään ahtauman uudelleen muodostusta eli restenoosia. Restenoosi onkin vähentynyt huomattavasti stenttitekniologian kehittyessä. Nykyään suositaan lääkestenttejä. Ne poikkeavat tavallisista metallisten teistä siten, että niiden pinta on päällystetty lääkeaineella, joka vähentää laajennetun sepelvaltimon uudelleen ahtautumista.

Pallolaajennuksella ja stenttauksella ei ole voitu osoittaa selkeää ennusteellista hyötyä eliniässä verrattaessa pelkkään lääkehoitoon. Rasitusrintakipuoireistoon sillä sen sijaan on voitu osoittaa selkeä hyöty pelkkään lääkehoitoon verrattuna. PCI-toimenpiteisiin liittyy huomattavasti korkeampi uusintatoimenpiteiden tarve verrattuna ohitusleikkaukseen, joskin uusintatoimenpiteiden tarve on vähentynyt stenttitekniikan kehittyessä.

Ohitusleikkauksen hyöty pelkkään lääkehoitoon verrattuna on kiistanalainen. Vaikeaoireista sepelvaltimotautia sairastavista jopa 95 % hyötyy ohitusleikkauksesta. Ohitusleikkauksen tulokset riippuvat paitsi sepelvaltimotaudin vaikeusasteesta, myös käytettävistä siirteistä sekä monesta muusta teknisestä seikasta. Vasemman päärungon, etulaskevan sepelvaltimon tyven ja diabeetikon monisuonitautien hoidossa ohitusleikkauksen on voitu osoittaa parantavan ennustetta paremmin kuin pallolaajennuksen. Toisaalta taas suurissa meta-analyysissä on saatu myös tuloksia, joiden mukaan kuolleisuudella ei olisi eroa, uusintatoimenpiteiden tarpeessa on näissäkin tutkimuksissa nähty merkitsevä ero ohitusleikkauksen eduksi. (9,10,11)

Mikäli potilaalle ei voida tehdä revaskularisaatiota eli palauttaa verenkiertoa hapenpuutteesta kärsivälle sydänlihaskudokselle, voidaan käyttää myös kipustimulaattoria oireita lievittämään. Siinä selkäyttimeen asennetuilla antureilla ja niiden antamalla pienellä sähkövirralla pyritään hävittämään sepelvaltimotaudista aiheutuvat rintakivut. Itse sepelvaltimoiden rakenteeseen tai sydämen hapensaantiin tällä hoidolla ei ole ilmeisesti merkitsevää vaikutusta, mutta kipuoireisiin sillä on mahdollista saada helpotusta. Uusimmat sepelvaltimotautien hoitomuodot, jotka tosin ovat vielä tutkimusasteella, ovat sydämen kantasolusiirrot ja verisuonten uudismuodostaminen kasvutekijöillä. (3,12)

4. VERISUONIKASVUTEKIJÄ

4.1. Yleistä

Uusia hoitokeinoja sepelvaltimotautiin yritetään kehittää jatkuvasti. Edelleen on olemassa joukko potilaita, jolle leikkausriskit ovat liian korkeat tai pallolaajennukselle ei ole mielekäästä toimenpidekohtaa. Tällaisten potilaiden kohdalla joudutaan usein edelleen tyytymään lääkehoitolinjaan, mutta heidän oireensa voivat silti olla erittäin invalidisoivia. Yhtenä hoitomahdollisuutena on nähty lisätä verisuontenkasvutekijöiden (vascular endothelial growth factors eli VEGF) ilmentymistä sydänlihaksessa.

4.2. Verisuonikasvutekijöiden löytyminen

Ensimmäisen kerran verisuontenkasvutekijä VEGF-A kloonattiin vuonna 1989. Alun perin kasvutekijät löydettiin syöpätutkimuksen yhteydessä 1970-luvulla. Kasvainten havaittiin erittävän verisuonten kasvuun ja läpäisevyyteen vaikuttavia aineita. 1980-luvun loppupuolella näiden molekyylien perustutkimuksessa alettiin ymmärtää niiden todellinen rooli ihmiselimistössä. (13,14)

4.3. Vaikutusmekanismit

Verisuontenkasvutekijöitä tunnetaan 7 erilaista tyyppiä VEGF-A, PlGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F. Näistä kaikilla on hieman erilaisia ominaisuuksia muokata veri- ja imusuonistoa riippuen siitä, mihin VEGF-reseptoriin ne sitoutuvat. (17)

VEGF-A sitoutuu VEGF-reseptoreihin 1 ja 2. Se vaikuttaa nopealla aikataululla voimakkaasti mm. verisuonten läpäisevyyteen ja kasvuun. VEGF-A on eniten tutkittu kasvutekijä, mutta toistaiseksi kliiniset tulokset sillä ovat jääneet vähäisiksi. Tämän on arveltu johtuvan sen suhteellisen lyhyestä vaikutusajasta, jonka kuluessa ei muodostu pysyvää uudisuonitusta iskemia-alueelle. (17)

PlGF ja VEGF-B molemmat sitoutuvat VEGF-reseptoriin 1 ja vaikuttavat hitaammin verisuonten kasvuun. VEGF-C ja -D sitoutuvat VEGF-reseptoreihin 2 ja 3, tämän vuoksi ne vaikuttavat molempiin sekä veri- että imusuonten kasvuun. Hitaamman ja kauemmin kestävä vaikutuksensa vuoksi VEGF-D on antanut lupaavia tuloksia eläinkokeissa. Sen on

osoitettu voivan saada aikaan lisääntyntä perfuusiota sian sydämessä sekä imu- ja verisuonitusta rotan poikkijuovaisessa lihaksessa. VEGF-D:tä ei kuitenkaan aiemmin vielä ole tutkittu ihmisten sydämissä. (15,16,17)

4.4. Käyttö hoitona

Rekombinanttiproteiinilla tarkoitetaan proteiinia, kuten VEGF, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikan keinoin. Tällaisessa tekniikassa halutun proteiinin geeni liitetään sopivaan kantajaan eli vektoriin. Vektoreina voidaan käyttää mm. plasmideja eli pieniä rengasmaisia soluissa itsenäisesti monistuvia DNA-rakenteita tai lisääntymiskyvyttömiä viruksia. (17,19)

Proteiineja on yritetty siirtää sydänlihakseen usein eri keinoin. Puhdasta kasvutekijäproteiinia on annettu suoraan sepelvaltimon tai sydänlihakseen. Viruksia, jotka sisältävät kasvutekijägeeniä, on ruiskutettu pallolaajennustoimenpiteen yhteydessä sepelvaltimeen. Geenimuunneltua virusta on siirretty sydänlihakseen sekä avoimessa leikkauksessa että verisuoniston kautta sydämen sisäpinnalta katetroimalla. (17,19,21)

Plasmidiin liitetyn geenin vaikutusaika kohdekudoksessa ei ole tarpeeksi pitkä saamaan aikaan tehokasta verisuonten kasvua. Virukseen siirretty kasvutekijägeeni on todettu olevan tehokkaampi edistämään verisuonikasvua. Geenimuunneltu virus saa sydänlihas-solun tuottamaan haluttua proteiinia. Halutun kasvutekijän tuotannon määrä ja kesto riippuu siirretyn viruksen määrästä ja tyypistä. (17,19,21)

Geeninsiirtotoimenpiteitä on tehty ihmisille nyt jo yli 10 vuoden ajan, toistaiseksi ne vaikuttavat turvalliselle ja hyvin siedetylle hoitomuodolle. Pelätyimpiä mahdollisia haittavaikutuksia ovat kasvaimien kehittyminen, kudosturvotus, immunologiset häiriöt ja silmänpohjan vauriot. Toistaiseksi on raportoitu ainoastaan kudosturvotuksen lisääntymistä ja lieviä tulehdusparametrien nousuja, mutta näistä ei ole seurannut vakavia komplikaatioita. (17,19,20,21,22,23)

Osassa tutkimuksissa geenihoidoilla on pystytty osoittamaan myös hyötyjä lopputapah-tumien vähenemisenä, kuitenkin kaikissa tutkimuksissa näin ei ole. Toistaiseksi geeni-hoitoa on käytetty vain tutkimustarkoituksissa ja kokemukset suurempien potilasmasso-

jen hoidosta puuttuvat. Geenihoitoa on ajateltu hoitomuodoksi lähinnä parhaasta mahdollisesta lääkityksestä huolimatta runsaasti oireileville potilaille, joiden sepelvaltimotauti on liian hankala pallolaajennus- tai ohitusleikkaustoimenpiteillä hoidettavaksi tai leikkausriskit ovat liian suuret. On arvioitu, että tällaisten no-option-potilaiden määrä tulee jatkossa lisääntymään eliniän pidentyessä mutta tutkimuksia tällaisten potilaiden määrästä on tehty varsin vähän. (17,19,20,21,22,23,24)

Minneapolisissa tehdyn tutkimuksen perusteella no-option-potilaita olisi 6,7 % sepelvaltimoiden varjoainekuvauksessa käyneistä potilaista. No-option-potilaiden kuolleisuuden todettiin olevan korkeampi kuin verrokkiryhmän, myös elämänlaatu oli heikompi kuin verrokeilla. Uusia hoitokeinoja näiden potilaiden auttamiseksi yritetään kehitellä kiivaasti. (17,19,20,21,22,23,24)

Opinnäytetyöni tarkoitus on kartoittaa VEGF-D-geenin sydämensisäisen siirron turvallisuutta Faasin I Kuopio Angiogenesis Trial 301 (KAT301) -tutkimuksessa hankalaa sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla. KAT301 on randomoitu, sokkoutettu ja lumekontrolloitu tutkimus.

5. AdVEGF-D SYDÄMEN SISÄISEN SIIRRON TURVALLISUUS KOLMEN KUUKAUDEN AIKAVÄLILLÄ

5.1. Aineisto ja menetelmät

5.1.1. Tutkimuspopulaatio

Tutkimukseen valittiin 15 hankalaa oireista sepelvaltimotautia sairastavaa henkilöä. Kaikki henkilöt olivat ns. no-option-potilaita eli heidän sepelvaltimotautinsa oli niin hankala tai liitännäissairaudet niin vaikeita, ettei pallolaajennuksella tai ohitusleikkauksella voitu heitä enää hoitaa. Tutkimushenkilöitä etsittiin vuosina 2008–2010 varjoainekuvattujen joukosta käymällä läpi heidän potilastietojaan. Alustavasti soveltuvat henkilöt kutsuttiin tarkempiin tutkimuksiin Kuopion yliopistolliseen sairaalaan, jossa heille tehtiin kliininen tutkimus, polkupyörärasituskoee, sydämen ultraääni ja keuhkojen röntgentutkimus ja otettiin sydänfilmi ja laboratoriokokeita. Mikäli henkilö sairasti tyypin 2 diabetesta, tutki hänet vielä silmälääkäri mahdollisen alkavan retinopatian poissulkemiseksi. Jokainen potilas sai kirjallisen tiedonannon tutkimuksesta ja siihen mahdollisesti liittyvistä haittatapahtumista, joka heidän täytyi allekirjoittaa, mikäli he suostuivat tutkimukseen. Oheisessa taulukossa (Taulukko 1) on tutkimukseen hyväksymis- ja poissulkukriteerit.

Taulukko 1. Tutkimuksen hyväksymis- ja pois sulkukriteerit

Tutkimukseen hyväksymiskriteerit	Tutkimuksesta poissulkevat kriteerit
<ul style="list-style-type: none"> - Tiedonanto kirje allekirjoitettu - Ikä > 30 mutta ≤ 80 vuotta - Vaikea rintakipu (CCS II-III) huolimatta parhaasta mahdollisesta lääkityksestä - Merkittävä ahtauma todettuna sepelvaltimoissa varjoainekuvauksella - Vasta-aihe pallolaajennustoimenpiteeseen tai ohitusleikkaukseen (laaja tai pitkälle ulottuva ahtauma, kroonisesti täydellinen ahtauma, suonien hankala anatomia, pienissä suonissa (< 2,5 mm)) oleva vaikeasti kalkkinen ahtauma - Rintakipu tai iskeeminen ST-tason lasku (≥ 1 mm) polkupyörärasituskokeessa - Vasemmankammion seinämä > 8 mm ultraäänellä todettuna hoidettavalla alueella 	<ul style="list-style-type: none"> - Hedelmällisessä iässä oleva nainen - Tyypin 1 diabetes mellitus tai vaikea komplisoitunut tyypin 2 diabetes mellitus, diabeettinen retinopatia - Kliinisesti merkittävä anemia (hemoglobiini < 120 mg/l miehillä ja < 110 mg/l naisilla; hematokriitti <0,36), leukopenia (b-leukosyytit < 3.0x10⁹/l), leukosytoosi (b-leukosyytit > 12.0x10⁹/l) tai trombosytopenia (b-trombosyytit < 100x10⁹/l) - Munuaisten vajaatoiminta (s-kreatiniini > 160 mg/l) - Maksan vajaatoiminta (s-alaniini aminotransferaasi ja s-alkaniini fosfaasi yli 2 x normaalin) - Tuntemattomasta syystä johtuva verivirtsaisuus - Vaikea verenpainetauti (systolinen verenpaine > 200 mmHg tai diastolinen verenpaine > 110 mmHg) tai merkittävä verenpaineen alhaisuus (systolinen verenpaine > 90 mmHg) - Merkittävä ylipainoisuus (BMI > 35) - Akuutti infektio - Immunosuppressiivinen lääkitys - Merkittävä vasemmankammion vajaatoiminta (Ejektiofraktio < 25 % ultraäänellä todettuna tai sydämen pumppauskyky < 2 l magneettikuvauksessa)

5.1.2. Sokkoutus

Potilaat jaettiin neljään ryhmään. Kolme ryhmää sai kasvavalla vahvuudella tutkimusainetta ja kontrolliryhmälle suoritettiin muutoin sama toimenpide, mutta sydämen sisäiset

injektiot jätettiin antamatta. Potilaiden sokkoutuskoodit valmisteltiin ennen tutkimuksen alkua ja ne jaettiin siinä järjestyksessä, missä potilaat osallistuivat tutkimukseen. Vain toimenpiteen suorittaja tiesi, kuuluiko potilas kontrolli- vai geenihoitoryhmään, muu henkilökunta ja potilaat olivat sokkoutettuja.

5.1.3. Toimenpide

Toimenpiteet suoritettiin Kuopion yliopistollisen sairaalan sydäntoimenpideyksikössä. Toimenpiteet tehtiin nivuslaskimoiden kautta varjoaineohjauksessa. Katetri vietiin laskimoita pitkin oikeaan eteiseen ja eteisväliseinä lävistettiin siihen erityisesti suunnitellulla neulalla. Eteisväliseinän puhkaisun jälkeen potilaille annettiin hepariinia estämään veren hyytymistä. Vasemmasta eteisestä katetri vietiin edelleen vasempaan kammioon, jonka sähköinen toiminta ja liikkuvuus kartoitettiin käyttäen elektroanatomista kartoitusta NO-GA®-laitteella. Vasemman kammion kartoituksen avulla voitiin määrittää hapenpuutteen ta eniten kärsivä alue. Alueelle ruiskutettiin kartoituskatetria käyttäen kymmeneen kohtaan 0,2 millilitraa tutkimusgeeni AdVEGF-D^{ANAC}:ta. Pistokset annettiin noin 5–6 millimetrin syvyyteen sydänlihakseen oletetun iskemia-alueen ympärille 5–10 millimetrin päähän toisistaan.

5.1.4. Tutkimusgeeni

Vektorina käytettiin adenovirusta ja rekombinanttiproteiinina tutkimuksessa käytettiin VEGF-D:tä, josta puuttuivat n- ja c-terminaaliset propeptidit. Tutkimusgeenin AdVEGF-D^{ANAC} on tuottanut Ark Therapeutics Oy. Tutkimushenkilöt saivat nousevin annoksin tutkittavaa geeniä, siten että ensimmäiset viisi henkilöä saivat joko 1×10^9 virusta yksikössä sisältävää ainetta (vpu) tai lumetta. Seuraavat viisi saivat joko ainetta vahvuudella 1×10^{10} tai lumetta. Viimeiset viisi potilasta saivat ainetta joko vahvuudella 1×10^{11} tai lumetta.

5.1.5. Turvallisuuden seuranta

Potilaat pyydettiin sairaalan vuodeosastolle päivää ennen suunniteltua toimenpidettä. Tuolloin heiltä mitattiin vitaalielintoiminnot eli verenpaine, syke ja lämpötila, sekä otettiin sydänfilmi ja laboratoriokokeita. Toimenpiteen aluksi tehtiin verikaasuanalyysi. Toimenpiteen jälkeen potilaat siirrettiin sydänvalvontayksikköön seurantaan. Neljän tunnin kulut-

tua toimenpiteestä potilailta otettiin jälleen sydänfilmi sekä laboratoriokokeita ja mitattiin vitaalielintoiminnot. Toimenpidettä seuraavana aamuna potilaille tehtiin sydämen ultraäänitutkimus ja arvioitiin vointia. Mikäli tuolloin ei ollut viitteitä haittatapahtumista, potilas siirrettiin kardiologiselle vuodeosastolle. Potilaat kotiutettiin toisena päivänä toimenpiteen jälkeen, mikäli haittavaikutuksia ei ollut havaittavissa.

Laboratoriokokeet ja sydänfilmi kontrolloitiin 6, 14 ja 90 päivää toimenpiteen jälkeen. Kolmen kuukauden kuluttua toimenpiteestä potilaat tulivat kliiniseen kontrolliin tutkimuslääkärin vastaanotolle. Laboratoriokokeiden ja sydänfilmin lisäksi arvioitiin ultraäänitutkimuksella mahdollista nesteen kertymistä sydänpussiin. Mikäli potilailla ei ollut vasta-aiheita, heille tehtiin myös sydämen magneettitutkimus adenosiinirasituksen kanssa.

Haittatapahtumat jaettiin vakaviin ja ei-vakaviin Euroopan komission antaman ohjeistuksen mukaan. Kaikki haittatapahtumat raportoitiin riippumatta niiden yhteydestä tutkimusaineeseen tai toimenpiteeseen ja tutkimusaineisto tarkistettiin "Good Clinical Practice" -ohjeistuksen mukaisesti.

5.1.6. Tulosten analysointi

Potilaiden pienestä määrästä johtuen tulokset esitetään yleisesti, eikä vertailevaa arviointia merkitsevyydestä ole tehty.

6. TULOKSET

6.1. Vakavat haittatapahtumat

Vakavia haittatapahtumia ilmeni 3 kuukauden seuranta-aikana yhteensä seitsemän, jotka esitetään myös taulukossa 2. Yksi tutkimushenkilöstä menehtyi kymmenen päivää toimenpiteen jälkeen. Ruumiinavauksessa kuolinsyiksi varmistui sydäninfarkti. Tämän lisäksi sepelvaltimoperäisiä haittatapahtumia oli sekä kontrolli- että hoitoryhmässä yhdellä potilaalla. Toinen potilaista sairasti seuranta-aikana kahdesti sydäninfarktin, toinen potilaista kärsi kertaalleen sepelvaltimotautikohtauksesta.

Yhdelle kontrolliryhmän potilaista nousi kuume toimenpiteen jälkeen. Lisäksi hänellä ilmeni yskää ja tulehdusarvojen nousua. Keuhkojen röntgenkuvassa oli keuhkokuumeeseen viittaavia löydöksiä. Varmaan diagnoosiin ei kuitenkaan päästy. Potilasta hoidettiin antibiootein ja hän kotiutui hyväkuntoisena kuudentena päivänä toimenpiteen jälkeen.

Yksi toimenpiteeseen liittyvä vakava haittatapahtuma ilmeni kontrolliryhmän potilaalle toimenpiteen alkuvaiheessa, kun katetri läpäisi sydänlihaksen ja ohjautui sydänpussiin. Toimenpide keskeytettiin välittömästi ja potilasta seurattiin sydänvalvonnassa kahden päivän ajan. Potilaalle tehtiin molempina päivinä sydämen ultraäänitutkimus. Merkittävää verenvuotoa sydänpussiin ei havaittu, eikä lisätoimenpiteitä haittatapahtuman vuoksi tarvinnut tehdä. Tutkimustoimenpide tehtiin onnistuneesti kolmen viikon kuluttua.

Lääkeainetta saaneessa ryhmässä ilmaantui yhdelle potilaalle munuaisaltaan tulehdus, joka luultavasti liittyi toimenpiteen yhteydessä tehtyyn virtsarakon katetrointiin. Oireet ilmaantuivat kotiuttamisen jälkeen ja potilasta hoidettiin antibiootilla. Sairaalahoitoa ei tarvittu.

Taulukko 2. Vakavat haittatapahtumat.

	AdVEGF-D/Annos	Verrokki
	n=12	n=3
Vakavat haittatapahtumat	4	3
Kuolemat	1/1x10 ¹⁰	0
Keuhkokuumeet	0	1
Munuaisaltaan tulehdukset	1/1x10 ⁹	0
Sydäninfarktit tai sepelvaltimotautikohtaukset	2/1x10 ¹⁰	1
Sydänpussiin ohjautuneet punktiot	0	1

6.2. Ei-vakavat haittatapahtumat

Yhtään vaikeaa rytmihäiriötä, kuten eteis- tai kammioperäistä nopealyöntisyyttä tai kammiövärinää, ei esiintynyt seuranta-aikana. Seuranta-aikana ei myöskään havaittu sinus-solmukkeen tai sydämen johtoratojen toimintahäiriöitä. Kaikilla tutkimuspotilailla sydämen rytmi säilyi ennallaan. Ei-vakavat haittatapahtumat esitetään kokonaisuudessaan taulukossa 3.

Lääkeainetta saaneessa ryhmässä kahdella potilaalla oli ultraäänitutkimuksessa havaittava 3–6 millimetriä paksu nestekertymä sydänpussissa toisena toimenpiteen jälkeisenä päivänä. Tiiviimpää jatkoseurantaa nämä potilaat eivät nesteen kertymisen vuoksi tarvitse. Kolmen kuukauden kontrollissa toisella potilaalla ei ollut enää ultraäänellä havaittavissa olevaa nestekertymää. Toisella potilaalla ultraäänellä nähtiin vielä lievää nestekertymää. Sydämen magneettitutkimuksessa tällaista nestekertymää ei kuitenkaan ollut havaittavissa samalla potilaalla. Nestekertymän määrää pidettiin pienenä ja tämän vuoksi jatkotoimenpiteitä tai erityistä seurantaa ei tarvittu.

Kaikilla toimenpiteeseen osallistuneilla potilailla havaittiin lievää kohoamista CRP-arvossa sairaalassa olon aikana, huolimatta siitä, saivatko he tutkimuslääkettä vai lumetta. Kolmen kuukauden kontrollissa tällaista kohoamista ei enää ollut havaittavissa. Yhdellä tutkimuslääkettä saaneella potilaalla havaittiin nousua PSA-arvossa kolmen kuukauden kontrollissa. Häneltä otettiin eturauhasen koepalat, mutta niissä ei havaittu mitään pahanlaatuisuuteen viittaavaa. Lume- tai tutkimuslääkeryhmässä ei kummassakaan havaittu maksa-arvojen nousua. Kolmella potilaalla tutkimuslääkeryhmässä adenovirusvasta-aineet olivat hivenen koholla 2 viikon kuluttua toimenpiteestä. Niillä ei kuitenkaan ollut kliinistä merkitystä.

Taulukko 3. Ei-vakavat haittatapahtumat.

	4 tuntia toimenpiteen jälkeen		1. toimenpiteen jälkeinen päivä		2. toimenpiteen jälkeinen päivä	
	AdVEGF-D n=12	Verrokki n=3	AdVEGF-D n=12	Verrokki n=3	AdVEGF-D n=12	Verrokki n=3
Sydänpussin nestekertymä	na	na	0/12	0/3	2/10	0/3
Rytmihäiriöt	0/12	0/3	0/12	0/3	0/12	0/3
Troponiini-T nousu	12/0	2/1	10/2	2/1	10/2	2/1
Kehon lämpötila > 37 °C	1/11	1/2	0/12	0/12	0/12	1/2
Verenpaine systolinen	129±20	126±23	131±15	124±18	138±23	134±26
Verenpaine diastolinen	66±12	66±5	66±25	67±4	77±14	66±16
Matala verenpaine	0/12	0/3	0/12	0/3	0/12	0/3

7. POHDINTA

Sepelvaltimotaudin diagnostiikka, hoito ja ennuste ovat parantuneet Suomessa ja muualla länsimaissa. Suurin osa sepelvaltimotautia sairastavista potilaista saa edelleen avun perinteistä kajoavista hoidoista ja lääkityksestä. Kuitenkin on olemassa yhä kasvava joukko ihmisiä, joille perinteiset hoitomuodot eivät ole riittäviä tai soveltuvia. Näiden potilaiden auttamiseksi pyritään jatkuvasti kehittämään uusia hoitomuotoja, joista erilaiset geneetiikkaan perustuvat hoitomuodot ovat olleet suurin kiinnostuksen kohde. Geneettisten hoitomuotojen kehittelyn alkutaipaleella niiden turvallisuuteen kohdistettiin runsaasti epäilyjä. Nyt kokemuksia niiden turvallisuudesta alkaa olla eri puolilla maailmaa jo 10 vuoden ajalta. Alkuun pelättyjä ongelmia, kuten syöpien kehittyminen ei toistaiseksi ole havaittu.

Kuopio Angiogenesis Trial 301 (KAT-301) on ensimmäinen tutkimus ihmisillä, jossa Ad-VEGF-D-geeniä siirretään sydänlihaksen sisäisesti ihmisille. Sitä edeltäneet tutkimukset porsailta olivat osoittaneet sen turvalliseksi ja hyvin siedetyksi. Tämän tutkielman tarkoitus oli arvioida saman geenin lyhyen aikavälin turvallisuutta ihmisillä 15 potilaan avulla ja samalla määrittää annos, jolla loput 15 potilasta KAT301-tutkimuksessa hoidettaisiin.

Yksi tärkeimmistä lyhyen aikavälin turvallisuusasioista, joita tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan, on verisuonten läpäisevyyden lisääntymisen aiheuttama turvotus. Sydämessä tämä voisi pahimmassa tapauksessa tarkoittaa sydämen tamponaatioon johtavaa nesteen kertymistä sydänpussiin. Kuljettimena käytettävä virus voisi toisaalta aiheuttaa haitallisia immunologisia vasteita.

Tutkimuksessa saatujen havaintojen perusteella sydänlihaksen sisäinen AdVEGF-D-geenin siirto ei aiheuttanut pelättyä nesteen kertymistä sydänpussiin. Kolmella geeninsiirron saaneella henkilöllä todettiin vähäinen määrä nestettä ultraäänellä sydänpussissa kolmen kuukauden kontrollissa. Kuitenkaan jatkotoimenpiteitä tai tiheämpää seurantaa ei tarvittu.

Geenin kuljettimena sydänlihassoluun käytettiin tässä tutkimuksessa adenovirusta. Sen on pelätty lisäävän immunologisten reaktioiden riskiä. Tässä tutkimuksessa kuljettimena käytettyyn adenovirukseen ei voitu yhdistää merkittäviä immunologisia reaktioita. Toimenpiteen jälkeen epäiltiin yhdellä potilaalla keuhkokuumetta. Tämä potilas kuului kontrolliryhmään ja sai lumelääkettä. Samoin munuaisaltaan tulehduksen voidaan katsoa johduneen ennemmin virtsarakon katetroinnista kuin viruksen aiheuttamasta immunologisesta vasteesta.

Laboratoriokokeissa nähtiin kaikilla potilailla CRP-arvon nousua. Tämä liittyneekin enemmän itse toimenpiteeseen kuin tutkittuun lääkkeeseen. Muissa tulehdusarvoissa ei nousua toimenpiteen jälkeen nähty. Virusvasta-aineiden todettiin olevan koholla kolmella potilaalla kahden viikon kuluttua toimenpiteestä, mutta mitään kliinistä merkitystä sillä ei todettu olevan. Myöskään muissa laboratoriokokeissa ei voitu havaita kliinisesti merkittäviä poikkeamia geeninsiirteen jälkeen. Maksa-arvot, samoin kuin muut veriarvot, pysyivät ennallaan.

Yksi potilaista menehtyi 10 päivää toimenpiteen jälkeen sydäninfarktiin. Kaikki tutkittavat henkilöt sairastavat erittäin vaikeaa sepelvaltimotautia, ja potilaiden ennuste on selkeästi tervettä väestöä huonompi. Molemmissa tutkimusryhmissä yksi potilas sai sepelvaltimotautitapahtuman. Näistä potilaista kumpikaan ei menehtynyt tutkimusaikana.

Kolmen kuukauden seurannan perusteella lääke-aineen annoksella ei havaittu olevan vaikutusta siedettävyyteen tai turvallisuuteen. Näin ollen seuraavat 15 potilasta hoidetaan suurimmalla käytetyllä 1×10^{11} vpu-annoksella, sillä geenin siirron tehokkuuden on voitu osoittaa olevan riippuvainen käytetystä annoksesta.

Yhteenvetona voidaan todeta, että sydänlihaksen sisäinen VEGF-D-geenin siirto adenovirusta kuljettimena käyttäen on turvallinen ja hyvin siedetty hoitomuoto hankalaa sepelvaltimotautia sairastaville potilaille. Pitkän aikavälin turvallisuus tai tehokkuuden arviointi näin pienellä potilasmäärällä ja lyhyellä aikavälillä ei ole mahdollista. Arvioita näiden suhteen voidaan odottaa KAT301-loppuraportista. Uusien hoitomuotojen kehittäminen sepelvaltimotautipotilaiden avuksi jatkuu kiivaana ja toiveikkaana ympäri maailma. Kuopio on tällä saralla edelläkävijä.

LÄHTEET

1. Aldons J. Lulis, Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease (Review), *Nature* 2000;407
2. Frederick J. Schoen. Blood Vessels. Kirjassa: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, toim. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: Elsevier Inc. 2005, s. 511-54
3. Sinisalo J ja Virtanen KS. Krooninen sepelvaltimotauti. Kirjassa: Heikkilä J, Kupari M, Airaksinen J, ym. Toim. Kardiologia 2. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008, s. 292-413
4. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, ym. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992;85:391-405
5. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, ym. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78
6. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, ym. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74
7. Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, ym. Ischemic heart disease and platelet aggregation. The Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991;83:38-44
8. Fox K, Carcia MA, Ardissino D ym. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81
9. Bakhai A, Hill RA, Dundar Y, ym. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting for people with stable angina or acute coronary syndromes (Review). *The Cochrane Library* 2005, 1. Julkaisu.
10. Buffolo E, Stein AJ. SYNTAX from the evidence to the disobedience. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2013;28:III-V
11. Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, ym. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013;310:2086-95
12. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain (Review). *The Cochrane Library* 2010, 1. Julkaisu.
13. Folkman J, Merler E, Abernathy C, ym. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med* 1971;133:275-88.

14. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, ym. Vascular endothelial growth factor is secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-9.
15. Byzova T, Goldman C, Jankau J, ym. Adenovirus encoding vascular endothelial growth factor-D induces tissue-specific vascular patterns in vivo. *Blood* 2002; 99:4434-42
16. Rutanen J, Rissanen TT, Markkanen J, ym. Adenoviral Catheter-Mediated Intramyocardial Gene Transfer Using the Mature Form of Vascular Endothelial Growth Factor-D induces Transmural Angiogenesis in Porcine Heart. *Circulation* 2004;109:1029-35.
17. Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Hartikainen J, ym. Vascular Endothelial Growth Factors. *JACC*. 2007;49:1015-26.
18. Kato M. Therapeutics targeting angiogenesis: Genetics and epigenetics, extracellular miRNAs and signaling networks (Review). *Int J Mol Med*. 2013;32:763-7
19. Roncalli J, Tongers J, Losordo DW. Update on gene therapy for myocardial ischemia and left ventricular systolic dysfunction or heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:469-76
20. Williams B, Menon M, Satran D, ym. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:886-91
21. Hedman M, Hartikainen J, Ylä-Herttuala S. Progress and prospects: hurdles to cardiovascular gene therapy clinical trials (Review). *Gene Therapy* 2011;18:743-49
22. Hedman M, Muona K, Kivelä A, ym. Eight-year safety follow-up of coronary artery disease patients after local intracoronary VEGF gene transfer. *Gene Therapy* 2009;16:629-34
23. Hedman M, Hartikainen J, Syväne M, ym. Safety and Feasibility of Catheter-Based Local Intracoronary Vascular Endothelial Growth Factor Gene Transfer in the Prevention of Postangioplasty and In-Stent Restenosis and in the Treatment of Chronic Myocardial Ischemia: Phase II Results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation* 2003;107:2677-83
24. Gupta R, Tongers J, Losordo DW. Human Studies of Angiogenic Gene Therapy. *Circ Res*. 2009;105:724-36