

ESC-KONGRESSEN I BARCELONA

26. – 29. AUGUST

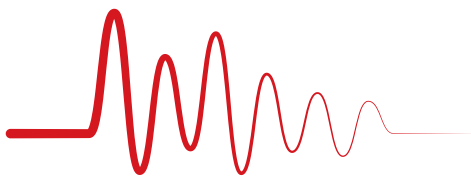
Den årlige kongressen til *European Society of Cardiology* (ESC) som er verdens største hjertekongress, ble i år igjen avholdt i Barcelona - hovedstaden i den autonome regionen Catalonia i det nordøstlige Spania. Barcelona er en flott arrangørby og har arrangert ESC-kongressen en rekke ganger, sist i 2017. Barcelona har et stort kongressenter, gode transportmuligheter og varmt klima – kanskje litt for varmt for noen. Pga. høye strømpriser ble aircondition brukt mindre enn vanlig under årets kongress slik at temperaturen inne i kongressenteret til tider var ubehagelig høy. Det var dessverre også en del overfylte forelesningssaler i tillegg til at en del sesjoner ble holdt i fellesarealene der det var dårligere lytteforhold. Uansett, etter 2 år med virtuell ESC-kongress var det fint å igjen kunne komme fysisk til en kongress. Det var faktisk 70-år siden første ESC-kongress ble avholdt. I tillegg til fysisk deltagelse var det mulig å følge kongressen på nett hjemmefra. Dette hybridformatet vil sikkert fortsette i årene som kommer slik at også dem som ikke har mulighet til å reise til kongressbyen,

likevel kan få faglig oppdatering. I tillegg til dette var det mulig for registrerte deltagere å se lysbilder fra foredragene, videoer og abstrakter på nytt etter at de kom hjem frem til 12. september.

I år var det over 30 000 kongressdeltagere fra 174 land. Årets hovedtema var kardial billedannelse. 3218 abstrakter ble presentert av forskere fra 81 land, og det var over 819 sesjoner samt 10 kliniske hot line-sesjoner med 36 studiepresentasjoner. I tillegg ble fire nye retningslinjer presentert. 59 studier ble samtidig publisert i prestisjefylte tidsskrifter.

Som tidligere år ble de fleste områder innen kardiologien dekket. Kongressen hadde flere viktige hot Line-presentasjoner og ga en god oppdatering på de forskjellige områdene av kardiologien. Her presenteres referater fra flere av sesjonene samt de norske abstraktene som ble presentert.

Erik Øie, stedlig redaktør (sammen med Peder L. Myhre og Maja-Lisa Løchen).



VIKTIGE STUDIER INNEN HJERTESVIKT

Peder L. Myhre og Kristian Berge, Akershus universitetssykehus og Universitetet i Oslo

SGLT2-hemmere og hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF)

Studien som hadde fått mest oppmerksomhet i forkant av kongressen var antakelig DELIVER (Dapagliflozin evaluation to improve the lives of patients with preserved ejection fraction heart failure). Til tross for at vi allerede visste at studien møtte primærendepunktet basert på en pressemelding i våres, var det store forventninger til om man omsider hadde en medikamentklasse som kunne forbedre prognosen til pasienter med HFpEF. SGLT2-hemmere har allerede en klasse 1A-anbefaling til pasienter med hjertesvikt med redusert EF (HFrEF), men spørsmålet var altså om også denne medikamentklassen skulle vise seg å skuffe når de ble testet i øvre del av EF-spekteret.

Studien inkluderte over 6000 pasienter med symptomatisk hjertesvikt, EF > 40 %, forhøyet NT-proBNP ($\geq 300/600$ ng/l for sinusrytme/atrieflimmer) og tegn på strukturell hjertesykdom (venstre ventrikkelhypertrofi eller forstørret venstre atrium). Det var en gammel populasjon (gjennomsnittsalder 72 år) med en relativt stor andel kvinner (44 %) og mye komorbiditet (89 % hadde hypertensjon, 57 % hadde atrieflimmer, 50 % hadde koronarsykdom og 45 % hadde diabetes) som ble inkludert. Pasientene fordelte seg omtrent med en tredjedel i hver av gruppene EF 40-49 %, 50-59 % og ≥ 60 %. Som den første HFpEF-studien inkluderte DELIVER også pasienter som tidligere hadde EF < 40 %, men som hadde forbedret seg til EF > 40 % - en svært interessant og dårlig beskrevet gruppe. Det er også verdt å merke at pasientene kunne inkluderes i enten stabil fase eller i forbindelse med innleggelse for hjertesvikt.

Hovedresultatet var at dapagliflozin reduserte risikoen for primærendepunktet (kardiovaskulær død og hjertesvikthendelser) med 18 %

(hasardratio 0,82 (0,73-0,92), $p < 0,001$). Effekten var hovedsakelig drevet av en signifikant reduksjon i hjertesvikthendelser, og effekten på kardiovaskulær død var en ikke-signifikant 12 % reduksjon. Det var også en signifikant, endog moderat forbedring i livskvalitet. Det var ingen forskjell i sikkerhetsdata (bivirkninger) mellom gruppene.

DELIVER bekrefter altså resultatene fra EMPEROR-Preserved som testet SGLT2-hemmeren empagliflozin og ble presentert på ESC-kongressen nøyaktig ett år tidligere. Disse studiene har svært like inklusjonskriterier og endepunkt, og i en metaanalyse som også ble presentert på årets kongress, ble det vist at effekten av medikamentene er tilnærmet identisk, og at det dermed er snakk om en klasseeffekt. En liten forskjell er at en post-hoc-analyse fra EMPEROR-Preserved indikerte at medikamentet ikke virket hos pasienter med veldig høy EF (> 60 %), mens dette ikke var tilfelle i DELIVER. Faktisk ble det ble presentert samlede data fra DELIVER og DAPA-HF (med EF fra under 20 % til over 70 %) som viste at det ikke er antydning til interaksjon av EF på behandlingseffekten av dapagliflozin.

HFpEF utgjør en stor pasientgruppe, og spørsmålet nå blir hvordan nasjonale og internasjonale retningslinjer vil formuleres og hvordan implementeringen av disse resultatene blir i klinisk praksis. Diagnostisering av HFpEF er krevende, og seleksjon av pasienter som er aktuelle for behandlingen blir viktig. Det bør i den sammenheng minnes om at pasienter med hypertrofisk kardiomyopati og avleiringssykdommer som amyloidose og sarkoidose ble ekskludert fra studien. Det pågår imidlertid dedikerte studier på noen av disse pasientgruppene.

Nytt, men gammelt diuretikum ved akutt hjertesvikt

En av overraskelsene på årets ESC-kongress var ADVOR (Acetazolamide in decompensated heart failure with volume overload)-studien. En belgisk studiegruppe har undersøkt om acetazolamid, et 70 år gammelt medikament oftest brukt til behandling av høydesyke, også kan brukes til å øke vannutskillelsen hos pasienter med akutt dekompenstert hjertesvikt. Disse pasientene behandles ofte aggressivt med høydose intravenøst loopdiuretikum, men effektiv diurese kan være vanskelig å oppnå, spesielt om pasienter bruker vanndrivende medisiner fast fra før og hos pasienter med nyresykdom. Acetazolamid reduserer reabsorpsjon av natrium i proksimale tubuli og forsterker således den vanndrivende effekten av loopdiuretika, som utøver sin virkning ved å blokkere reabsorpsjon av natrium, kalium og klor i Henles sløyfe.

I ADVOR-studien ble totalt 519 akutt dekompensterte hjertesviktpasienter med ødemer, pleuraeffusjon eller ascites randomisert til behandling med intravenøst diuretikum i kombinasjon med enten intravenøst acetazolamid eller placebo. Gruppen som mottok acetazolamid hadde

sammenlignet med placebogruppen 46 % (95 % konfidensintervall 17-82 %) høyere sannsynlighet for å oppnå vellykket avvanning innen 3 døgn og hadde i snitt ett døgn kortere liggetid (9,9 vs. 8,8 døgn, $p = 0,02$). Det var ingen forskjell i overlevelse eller sykehusinnleggelser etter tre måneders oppfølgingstid, men studien var heller ikke styrkeberegnet til å besvare disse spørsmålene. Forekomsten av forverring av nyresvikt, hypokalemi, hypotensjon eller andre uønskede hendelser var lik i begge gruppene.

En begrensning med studien er at pasienter behandlet med SGLT2-blokkere, som også blokkerer reopptak av natrium (i tillegg til glukose) i proksimale tubuli, ikke ble inkludert. Det er likevel mindre sannsynlig at kombinasjonen av disse preparatene vil være problematisk da SGLT2-blokkere kun reduserer natrium-reopptaket med ca. 5 % sammenlignet med ca. 60 % for acetazolamid. Basert på at acetazolamid er et legemiddel som er lett tilgjengelig, har vært i klinisk bruk i mange tiår og er svært billig er det ikke utenkelig at dette blir implementert som en del av fremtidig standardbehandling ved akutt dekompenstert hjertesvikt.

PREVENTIV BEHANDLING

John Munkhaugen, Medisinsk avdeling, Drammen sykehus, Vestre Viken

SECURE (Secondary prevention of cardiovascular disease in the elderly)

Presentert av Valentin Fuster fra New York i USA.

Lav medikamentetterlevelse er en global folkehelseutfordring som også forekommer hyppig blant pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom. Årsakene er mange og sammensatte. Økt kompleksitet i behandlingen og økt hyppighet av dosering er to faktorer som er forbundet med lav medikamentetterlevelse. Tidligere studier har vist at kombinasjonsbehandling

(dvs. polypill) bedrer etterlevelse og kardiovaskulære risikofaktorer, spesielt blodtrykk.

I den randomiserte og kontrollerte fase 3-studien SECURE undersøke man om en kombinasjonstablett bestående av acetylsalisylsyre (100 mg), ramipril (2,5, 5 eller 10 mg) og atorvastatin (20 eller 40 mg) var bedre enn dagens praksis i å redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser. Studien inkluderte pasienter > 65 år med gjennomgått hjerteinfarkt de siste seks måneder og en tilleggs risikofaktor. Dagens praksis inkluderte foreskriving av

hver av de tre preparatene iht. gjeldende retningslinjer fra European Society of Cardiology.

Tilsammen 2499 pasienter ble randomisert, ca. 80 % av pasientene kom fra Spania, Italia eller Tyskland, gjennomsnittsalder var 76 år, 31 % var kvinner, 78 % hadde høyt blodtrykk og nesten 6 av 10 hadde diabetes. Median oppfølgingstid var 36 måneder. Det primære endepunktet bestående av kardiovaskulær død, type 1 hjerteinfarkt, iskemisk slag eller ikke-planlagt revaskularisering forekom hos 118 av 1237 (9,5 %) pasienter i kombinasjonspille-gruppen mot 156 av 1129 pasienter (12,7 %) i gruppen som fikk standard behandling (hasardratio (HR) 0,76; 95 % konfidensintervall (KI) 0,60-0,96; number needed to treat 31). Det sekundære endepunktet bestående av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller iskemisk slag forekom hos 101 pasienter (8,2 %) i kombinasjonspille-gruppen mot 144 pasienter (11,2 %) i standardgruppen (HR 0,70; 95 % KI 0,54-0,90). Primærresultatet var konsistent i alle prespesifiserte subgrupper (kjønn, alder og risikofaktorer), og det var ingen forskjell i uønskede hendelser. Selvrappert medikamentetterlevelse var høyere i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling. Det var derfor overraskende at det ikke var forskjell mellom gruppene når det gjaldt LDL-kolesterol eller blodtrykk. Forklaringen på dette er usikker. Studien rekrutterte hovedsakelig eldre pasienter, og det ville vært interessant å vite hvor mange som brukte dosett, som også er et veldokumentert tiltak for å øke medikamentetterlevelsen.

Oppsummert er SECURE en viktig studie som dokumenter at en kombinasjonstablett med acetylsalisylsyre, statin og ACE-hemmer reduserer forekomsten av kardiovaskulære hendelser med 25 % hos eldre hjerteinfarktpasienter. Effekten medieres sannsynligvis gjennom bedre etterlevelse. Selv om kostnader i utviklingen og muligheter for patentering er en barriere for kommersialisering av en slik tablett, så understreker studien viktigheten av å fokusere på medikamentetterlevelse og foreskrive kombinasjonsbehandling

når slike alternativer finnes, f.eks. for antihypertensiva og lipidsenkere.

Metaanalyse med individdata på muskelbivirkninger ved bruk av statiner

Presentert av Colin Baigent fra Oxford i UK på vegne av Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.

Forekomsten av alvorlige statin-muskelbivirkninger som myopati og/eller rabdomyolyse med signifikant CK-stigning i blod er svært lav (0,2-1 per 10000/år), mens forekomsten av muskelsymptomer med normal eller minimal CK-stigning har vært mer usikker. Tidligere metaanalyser av randomiserte statinstudier har i liten grad inkludert detaljert informasjon om slike mindre alvorlige muskelbivirkninger. I denne omfattende metaanalysen har forskere fra CTT-gruppen registrert og kodet individuelle bivirkningsdata fra alle de store randomiserte placebokontrollerte statinstudiene. Målet med studien var å evaluere effekten av statinbehandling på muskelsymptomer av ulik type og alvorlighetsgrad. Videre var formålet å undersøke hvordan eventuelle forskjeller i risiko for muskelsymptomer mellom statin og placebo varierte over tid, blant ulike subgrupper av pasienter og for ulike typer statiner.

Metaanalysen inkluderte alle randomiserte og placebo-kontrollerte statinstudier som planla å rekruttere minst 1000 deltakere og med en planlagt oppfølgingstid på minst 2 år. Forfatterne analyserte individuelle deltakerdata fra 19 dobbelt-blindede studier som sammenlignet statin med placebo (n = 123 940) og 4 dobbelt-blindede studier som sammenlignet høy-intensitetsbehandling mot moderat- eller lavintensitetsbehandling (n = 30 724). Gjennomsnittsalderen var 63 år, 27,9 % var kvinner og 48,1 % hadde etablert vaskulær sykdom.

I løpet av en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 4,3 år rapporterte 27,1 % (n = 16 835) muskelsymptomer ved statinbehandling mot 26,6 % (n = 16 446) ved behandling med placebo. I løpet av et år resulterte statinbehandling i en absolutt økning i forekomst av muskelsymptomer på 11 (6-16) per 1000

person-år. Videre beregnet de at bare 1 av 15 bivirkningsrapporter om muskelplager ved statinbehandling faktisk skyldtes statinet. Risikoen var lik uavhengig av type statin og uavhengig av komorbiditeter som diabetes, hjertesvikt og nyresvikt. Det var heller ingen forskjell i symptomkarakteristika (myalgi, kramper, spasmer, tretthet eller svakhet) eller intensitet i muskelplagene mellom gruppen som fikk behandling med statiner sammenlignet med dem som fikk placebo. Forskjellen i nye bivirkningsmeldinger var høyest de første månedene etter forskrivningstidspunktet, mens det ikke var forskjell mellom gruppene etter 9 måneder. Det var en trend mot at høy-intensitets behandling med atorvastatin 40–80 mg/dag eller rosuvastatin 20–40 mg/dag ga høyere risiko for muskelbivirkninger i forhold til moderat- eller lavintensitetsregimer sammenlignet med placebo (8 % vs. 3 %).

Selv om denne metaanalysen er meget solid gjennomført, så er det noen begrensninger. Det er relativt stor heterogenitet i instrumenter som er benyttet for å måle muskelsymptomer og definisjon på muskelbivirkninger mellom studiene. Videre var det manglende data

på om bivirkningene faktisk medførte seponering av studiemedisinen. Det var ingen klinisk betydningsfulle forskjeller i median CK-verdi mellom statin og placebogruppen, men mange av bivirkningsrapportene ble ikke ledsaget av CK-måling. Studien kan derfor ikke si noe om forekomsten av (ikke-erkjent) myopati eller rabdomyolyse. Det forelå heller ingen informasjon om hypotyreoidisme eller interagerende medikamenter, som er kjente risikofaktorer for statinbivirkninger.

Oppsummert forsterker denne metaanalysen kunnskap fra de siste årene om at muskelbivirkninger er hyppig rapportert ved statinbruk, men at legemiddelet meget sjelden (estimert < 10 %) er årsaken til symptomene. På gruppenivå fører statinbehandling til en lett økt risiko for milde muskelsymptomer det første året etter foreskriving. Risikoen er imidlertid ubetydelig i forhold til statinenes formidable gevinster på kardiovaskulær prognose. Utfordringen nå er å formidle denne kunnskapen til pasienter som ikke vil ta statiner pga. negative forventninger eller som slutter med statiner pga. selvopplevde muskelbivirkninger.



DANCAVAS - SCREENING OG INTERVENSJON FOR Å FOREBYGGE KARDIOVASKULÆR SYKDOM

Charlotte Björk Ingul, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS)-studien ble presentert av Axel Cosmus Pyndt Diederichsen fra Odense Universitetssykehus i Danmark. "Five-year outcomes of the Danish cardiovascular screening (DANCAVAS) trial" ble samtidig publisert i *New England Journal of Medicine* (Lindholt et al, N Engl J Med 2022 Aug 27).

Til tross for bemerkelsesverdig reduksjon i dødelighet av hjerte- og karsykdommer er hjerte- og karsykdommer fortsatt den viktigste dødsårsaken og hovedårsaken til prematur død blant menn (Eur Heart J 2022; 43: 716-799). Mer enn halvparten av hjerte- og karsykdommer kan unngås, noe som betyr at vellykket forebygging har et stort potensial for å forbedre folkehelsen. Det er usikkerhet i forhold til effekten av helsekontroller og kardiiovaskulær screening. DANCAVAS undersøkte derfor om screening, inkludert bildediagnostikk, for syv kardiiovaskulære tilstander, og behandling hvis indisert, kunne forhindre død og kardiiovaskulær sykdom. DANCAVAS er en randomisert studie hvor alle menn i alderen 65 til 74 år i 15 utvalgte kommuner i de sørlige og sentrale regioner i Danmark ble invitert og inkludert (ingen eksklusjonskriterier). Totalt 46 526 menn ble tilfeldig fordelt i forholdet 1:2 til screening og intervensjon (16 736 menn) eller til vanlig dansk praksis med ingen screening (kontrollgruppe med 29 790 menn). Gjennomsnittsalderen var 69 år.

Screening- og intervensjonsprogrammet inkluderte: 1) en full CT truncus uten kontrast for å oppdage

kalsiumskår over kjønns- og aldersspesifikk median, aorta- og iliaca-aneurismer, og atrieflimmer, 2) brachial- og ankelblodtrykk for å diagnostisere perifer arteriell sykdom og 3) blodprøver for å identifisere høyt kolesterol og diabetes. Ved unormale funn ble det tilbudt profylaktisk behandling. Ved kalsiumskår over median for alder og kjønn eller ankel-brachial-indeks $< 0,9$ eller $> 1,4$ ble mennene tilbudt acetylsalisylsyre 75 mg/dag og atorvastatin 40 mg/dag og fikk råd om sunn livsstil. Ved aorta- eller iliaca-dilatasjon ble deltakeren henvist til oppfølging eller kirurgi. Ved ukjent atrieflimmer ble mennene tilbudt ekkokardiografi og antikoagulasjon. Ved ukjent hypertoni, diabetes eller hyperkolesterolemi ble deltakerne henvist til allmennlege. Informasjon om medisiner, kirurgi, hjerte- og karsykdommer og død etter fem års oppfølging ble hentet fra nasjonale registre.

Det primære utfallet var dødelighet av alle årsaker. De sekundære utfallene var hjerneslag, hjerteinfarkt, amputasjon på grunn av vaskulær sykdom, aortadisseksjon og aortaruptur. Resultatene ble sammenlignet mellom de to gruppene ved å bruke intention-to treat-prinsippet. I løpet av en median oppfølging på 5,6 år døde 2106 (12,6 %) menn i intervensjonsgruppen og 3915 (13,1 %) menn i kontrollgruppen, tilsvarende en ikke-signifikant 5 % relativ risikoreduksjon (hasardratio (HR) 0,95; 95 % konfidensintervall (KI) 0,90-1,00; $p = 0,06$). Antallet som trengs for å invitere til screening for å forhindre ett dødsfall var 155. Når effekten av intervensjonen på dødelighet ble analysert etter alder, var det

ingen forskjell blant menn i alderen 70 år og eldre (HR 1,01; 95 % KI 0,94–1,09; $p = 0,75$). Det ble imidlertid funnet en 11 % redusert risiko hos dem i alderen 65 til 69 år (HR 0,89; 95 % KI 0,83–0,96; $p = 0,004$).

Når det gjelder sekundære utfall, hadde 1169 (7,0 %) menn i intervensjonsgruppen hatt hjerneslag sammenlignet med 2228 (7,5 %) i kontrollgruppen (HR 0,93; 95 % KI 0,86–0,99; $p = 0,035$). Det var ingen forskjeller mellom de to gruppene når det gjaldt hjerteinfarkt, amputasjon på grunn av karsykdom, aortadisseksjon eller aortaruptur. I en post hoc-analyse reduserte intervensjonen risikoen for et sammensatt endepunkt av død, hjerneslag eller hjerteinfarkt med 7 % i den totale befolkningen ($p = 0,016$) og en reduksjon på 11 % hos dem i alderen 65 til 69 år ($p = 0,007$).

Forklaring til funnene ble beskrevet som hyppigere bruk av antitrombotiske midler og lipidsenkende midler i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det var ingen forskjeller i forskrivning av antikoagulantia, antihypertensiva eller antidiabetika. Elektiv reparasjon av aortaaneurisme var mer

vanlig i intervensjonsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det var ingen signifikante forskjeller mellom den inviterte gruppen og kontrollgruppen i forhold til sikkerhet. Den totale kostnaden for studien var 207 amerikanske dollar per person.

Konklusjonen var at 5 år etter invitasjon til omfattende bildebasert kardiovaskulær screening blant menn 65 til 74 år var ikke totaldødelighet redusert. Subgruppeanalyser indikerte at yngre menn (65 til 69 år) kan ha nytte av screening. Effekten av screening kan være undervurdert da kun 63 % av de inviterte deltok.

I diskusjonen etter studien gratulerte Harriette Van Spall med denne store bemerkelsesverdige befolkningsbaserte randomiserte screeningstudien. Hun diskuterte i forhold til begrensinger i kjønn, alder, geografi, ressursintensiv screening og at man ikke screenet for og behandlet sigarett røyking.

På tross av en stor randomisert kardiovaskulær screeningstudie kan vi kun konkludere med at en liten del av befolkningen kan ha nytte av omfattende screening og behandling (menn 65–69 år).

HVORDAN PÅVIRKER KLIMAENDRINGER OG FORURENSNINGER HJERTE- OG KARSYKDOM?

Maja-Lisa Løchen, Institutt for klinisk medisin og Forskningsgruppe Kroniske sykdommers epidemiologi, Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet og Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

Sammenhengen mellom klimaendring, hjertesykdom og det grønne skiftet er et prioritert fokus for ESC. Slik innledet tidligere ESC-president Barbara Casadei denne sesjonen som hun ledet sammen med Fausto J. Pinto, også tidligere ESC-

president. Det var tre innlegg i sesjonen.

Thomas Münzel fra Tyskland hadde et innlegg om støy som trigger for kardiovaskulær sykdom. Han startet med å sitere Robert Koch, grunnleggeren av moderne bakteriologi og nobelprisvinner,

som allerede i 1912 spådde at «en dag vil man måtte kjempe mot støy like heftig som mot kolera og pest». Hver dag er 113 millioner europeere eksponert for støynivåer fra trafikk over 55 dB som er terskelverdien for farlig støynivå. Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at 1,6 millioner leveår tapes per år pga. trafikkstøy i Vest-Europa, og European Environment Agency anslår at trafikkstøy forårsaker 900 000 tilfeller av hypertensjon og 43 000 sykehusinnleggelser, i tillegg til at det fører til at 6,5 millioner lider av søvnforstyrrelser og 22 millioner lider av kronisk høy irritasjon. I en artikkel viste han og medforfattere at støy fra fly var verst, etterfulgt av støy fra biler og til slutt tog (Münzel T et al., Eur Heart J 2014). De viste også at særlig nattlig flystøy var skadelig. Sammenhengene med ulike hjerte-karrelaterte utfall var signifikante. En dansk nasjonal kohortstudie viste nylig at trafikkstøy var assosiert med økt risiko for all demens og særlig Alzheimer (Cantuaria ML et al., BMJ 2021). En nevrobiologisk mekanisme som kan forklare effekten av støy på kardiovaskulær sykdom kan være påvirkning av amygdala (Osborne MT et al., Eur Heart J 2020), men også assosiasjoner med vaskulær skade og endoteldysfunksjon er påvist (Schmidt FP et al., Eur Heart J 2013), i tillegg til oksidativt stress og inflammasjon (Münzel T et al., Nat Rev Cardiol 2021). Påvirkning fra støy på hørsel, kognisjon, følelser og aktivisering av autonome og endokrine systemer kan medføre kronisk stress som igjen er assosiert med økt nivå av de kjente risikofaktorene blodtrykk, lipider, glukose, trombogene faktorer og viskositet i blodet og som igjen øker risikoen for ulike utfall knyttet til kardiovaskulær sykdom, slik som hypertensjon, iskemisk hjertesykdom, hjerneslag og hjertesvikt. Münzel avsluttet med å uttrykke skuffelse over at støy som risikofaktor ikke var inkludert i de nyeste ESC-retningslinjene for preventiv kardiologi som ble lansert i fjor.

Siqi Zhang fra Tyskland hadde et innlegg om interaksjonen mellom luftforurensning, klimaendringer og kardiovaskulær risiko. Hun viste til at luftforurensning medfører om lag 4,5 millioner dødsfall årlig og at for høye

temperaturer medfører 1,9 millioner dødsfall årlig (800 000 i Europa). Over halvparten av disse dødsfallene er pga. kardiovaskulær sykdom (Global Burden of Disease (GBD) 2019). Temperaturen har økt betydelig de siste årene, hetebølger og liten døgnvariasjon har blitt mye hyppigere, og den helseskadelige effekten av kombinasjonen av klimaendring med høyere temperaturer og luftforurensning er størst i urbane områder uten naturlig grønne områder og der bygningsmassen medfører enda høyere temperaturer fordi varme ikke slipper ut. Zhang er med i et H2020-finansiert EU-prosjekt som studerer disse helseeffektene og foreslår tiltak som spesielt er på politisk nivå (www.exhaustion.eu).

Salim Yusuf fra Canada hadde et innlegg om luftforurensning og helseutfall ved bruk av direkte data. Yusuf er en anerkjent og mye sitert kardiolog og epidemiolog. Han hadde noen kontroversielle studier noen år tilbake der han mente å vise at verken salt eller mettet fett hadde den negative helseeffekten som andre hevdet. Denne gangen hadde han også litt kontroversielle synspunkter sammenlignet med de to foregående i denne sesjonen. Han viste data fra den verdenomspennende epidemiologiske PURE-studien som han påpekte sannsynligvis viste et sannere bilde når det gjelder assosiasjonen mellom luftforurensning (målt som utendørs PM_{2,5}-eksposisjon som betyr de minste partiklene i luften) og kardiovaskulær sykdom. PURE har nesten 160 000 deltakere fulgt over 20 år. Han mente at mange overdrev betydelig den skadelige effekten av luftforurensning, og at hans studie som viser direkte epidemiologiske data bare kunne vise til milde eller i høyden moderate assosiasjoner. Han viste at denne assosiasjonen i justerte modeller for kardiovaskulær sykdom hadde en hasardratio på 1,05 (95 % konfidensintervall 1,03-1,07) per 10 µg/m³ økning i luftforurensning, som er lavere enn vist for GBD-studien. Totalt var 70 % av all kardiovaskulær sykdom assosiert med modifiserbare risikofaktorer. Luftforurensning var assosiert med en populasjons-tilskrivbar fraksjon (PAF) på 13,9 % for kardiovaskulær sykdom. Til

sammenligning hadde hypertensjon en PAF på 22 % (Yusuf S et al, Lancet 2020). Yusuf mente at den største oppmerksomheten for å bekjempe kardiovaskulær sykdom fortsatt måtte være på tobakk, hypertensjon og høyt kolesterol, og at det var et sidespor å dreie oppmerksomheten for mye mot luftforurensning.

Til slutt var det en paneldiskusjon ledet av tidligere sjefsredaktør for European Heart Journal, Thomas F. Lüscher, der forskerne gjentok sine noe varierte syn på betydningen av klima og forurensning for hjerte- og karhelse. Men de var enige om at man trenger flere studier, spesielt der man undersøker effekten av ulike klimaeksposisjoner samtidig.

KARDIOLOGISK BILDEDIAGNOSTIKK

Jørg Saberniak, Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus

Kardiologisk bildediagnostikk ble variert representert under ESC-kongressen. Bildedannelse ved hjelp av kunstig intelligens (AI), klaffeintervensjon og multimodalitets-bildedannelse er i fokus og gir diagnostisk og behandlingsmessig beslutningsstøtte med økt grad av treffsikkerhet i mange kliniske sammenhenger. Vi ser en rask og revolusjonerende utvikling av kardiologisk multimodalitets-bildedannelse som grunnlag for avansert diagnostikk, risikostratifisering og klaffeintervensjon, med kontinuerlig innvirkning på vår kliniske hverdag.

EchoNet-RCT

I en av hot line-sesjonene presenterte David Quyang fra Los Angeles i USA EchoNet-RCT-studien, som fikk mye oppmerksomhet på forhånd. Primært endepunkt var forandring av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF)-evaluering ved AI vs. ekkoperatør sammenlignet med endelig LVEF-estimat ved kardiolog. LVEF-forskjell $> 5\%$ ble satt som deteksjonsgrense, og det var en ikke-underlegenhets-design. Totalt 3495 ekkoundersøkelser ble randomisert.

Hovedresultat var at LVEF-forskjell $> 5\%$ forekom i 292 (16,8 %) undersøkelser ved AI vs. 478 (27,2 %) undersøkelser ved ekkoperatør, tilsvarende

gjennomsnittsforskjell på $-10,5\%$ ($p < 0,001$). Som sekundærendepunkt målte man tiden for selve LVEF-målingen, som naturlig nok gikk i favør AI med 0 sek. vs. 119 sek. hos ekkoperatør ($p < 0,001$). Quyang konkluderte med at LVEF-måling med bruk av AI ikke er underlegent, men heller overlegent sammenlignet med LVEF-måling ved ekkoperatør. LVEF-estimat ved AI tar mindre tid og kan vurderes raskere av kardiolog. Denne spennende studien viser et stort potensial og effektiviteten av AI ved ekkokardiografi.

James D. Thomas fra Chicago i USA påpekte noen viktige punkter vedrørende EchoNet-RCT-studien: Er endelig LVEF-vurdering ved kardiolog et godt surrogat for nøyaktighet av estimat? Hva var inklusjonskriterier for studien? Overraskende nok var de fleste EF-målinger kun single EF-plan. Kan EchoNet-RCT-studien generaliseres for andre sykehus? Således er det likevel en del åpne spørsmål ved denne lovende AI-ekkokardiografi-studien.

Danish Cardiovascular Screening Trial (DANCAVAS)

DANCAVAS ble presentert under en av Hot line-sesjonene av A. Diederichsen fra Danmark. Denne store studien undersøkte effekten av kardiovaskulær screening

på død og kardiovaskulære hendelser basert på CT-opptak uten kontrast (koronar kalkiøs aterosklerose, atrieflimmer og aortaaneurysme), blodtryksmåling og blodprøver mtp. diabetes mellitus og hyperkolesterolemi hos totalt 40314 menn (inviterte og kontrollgruppe) i alder 65–74 år med median oppfølging på 5,6 år. Primærendepunkt var totalmortalitet, som var 12,6 % i den inviterte gruppen vs. 13,1 % i kontrollgruppen, med forskjellen var ikke signifikant ($p = 0,062$). Imidlertid fant man en signifikant forskjell i aldersgruppen 65–69 år med hasardratio 0,89 (0,82–0,96) ($p = 0,004$). A. Diederichsen konkluderte med at menn i alder 65–69 år kan profitere på kardiovaskulær screening, mens kardiovaskulær screening i totalpopulasjon ikke reduserer kardial totalmortalitet.

Denne store studien viser kun begrenset effekt av omfattende kardiovaskulær screening hos menn, men hvordan går det med alle kvinner i denne aldersklassen?

TAVI behandling i 20 år: et tilbakeblikk og fremtidsutsiktene

Denne sesjonen hadde sju presentasjoner med renommerte foredragsholdere: S. Windecker (Sveits): god evidens for TAVI, Partner 1-3; M. Leon (USA): gap i evidensen, minimere nye ledningsforstyrrelser og pacemakerindikasjon post-TAVI, mild paravalvulær lekkasje har effekt på utkomme, cerebrale embolier og proteksjon; A. Petronio (Italia): TAVI ved bicuspid aortaklaff, trenger konsensus; L. Søndergaard (Danmark): klaff-i-klaff-prosedyre, utvalg av TAVI-klaffer med god varighet og mulighet for senere klaff-i-klaff-prosedyre; A. Linke (Tyskland): filterbasert proteksjonssystem, 68 % av alle hjerneslag forkommer innen 3 dager etter TAVI; S. Kapadia (USA): såkalt minimalistisk TAVI-prosedyre (sikre, forutsigbare, godt planlagte og skreddersydde resurser) og hjemreise samme dag og avsluttende «state of the art» podiumdiskusjon. Veldig lærerikt, fokusert og fremtidsrettet sesjon, anbefales på ESC 365.

Klaffeintervensjonveiledere med dypdykk i TAVI og MitraClip- og TriClip-bildedannelse- kartlegging og prosedyrer

var utmerket og kan anbefales på det varmeste.

PROFID

G. Hindricks (Tyskland) ga en oversikt over PROFID-studien med målsetting: «Improved prevention of sudden cardiac death after myocardial infarction». Denne megastudien kan føre til et paradigmeskifte i kartlegging av plutselig hjertedød ved strukturell hjertesykdom ved bruk av nye bildedannelse-risikomarkører. I PROFID ønsket man å personalisere risikostratifisering og indikasjon for ICD etter hjerteinfarkt ved hjelp av multimodalitets-bildedannelse (MR (LGE, T1-mapping, ECV, strain og mekanisk dispersjon), ekkokardiografi (strain og mekanisk dispersjon) og nucleærmedisinsk bildedannelse (Tc-Spect og F-FDG-PET)) fra 19 datasett fra Europa og Israel med total 224 898 pasienter.

Foreløpige data (Klem et al., J Am Coll Cardiol 2012) viser at pasienter med EF > 30 % med signifikant fibrose i venstre ventrikel på > 5 % kan identifiseres som høyrisikogruppe (arytmi / plutselig hjertedød) sammenlignet med pasienter med EF < 30 %. Og visa versa: Pasienter med EF < 30 % uten økt fibrose har lavere arytmi- / plutselig hjertedødrisiko på samme nivå som pasienter med EF > 30 %. Videre er økt myokardial fibrose en sterk prediktor for plutselig hjertedød hos pasienter med koronarsykdom til tross for gjennomsnitts EF på 43,9 % hos 832 pasienter med myokardial fibrose (Zegard et al., J Am Coll Cardiol 2021). LVEF er kun moderat plutselig hjertedød-prediktor.

PROFID-studien er en lovende og megastor multimodalitets multisenterstudie som kan få stor betydning for fremtidige ICD-/arytmiretningslinjer.

Nye ESC-retningslinjer

Fire nye ESC-retningslinjer ble presentert under ESC-kongressen med anbefalinger om utvidet bildediagnostikk:

1. *Cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery* (Halvorsen et al., Eur Heart J 2022) tar for første gang med ekkokardiografi som klasse 1-indikasjon.

2. *Pulmonary hypertension* (Humbert et al., Eur Heart J 2022) anbefaler multimodalitetsbildedannelse med ekkokardiografi, CT og MR ved pulmonal hypertensjon.

3. *Ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death* (Zeppenfeld et al., Eur Heart J 2022) fokuserer på ekkokardiografi, MR og CT for diagnose, risikovurdering og oppfølging.

4. *Cardio-oncology* (Lyon et al., Eur Heart J 2022) inkluderer nye og avanserte ekkokardiografimodaliteter (global

longitudinal strain (kl. I C-anbefaling) og 3D ekkokardiografi (kl. I B-anbefaling)) ved siden av LVEF (kl. I C-anbefaling) som førstelinje- modaliteter for evaluering av kardioonkologiske pasienter. For første gang inkluderes MR av hjertet (modifiserte Lake Louise-kriterier) som majorkriterium og ekkokardiografi som minorkriterium ved myokarditt forårsaket av immunterapi.

Inklusjon av multimodalitets-bildedannelse og nye bildediagnostiske risikoparametre i internasjonale retningslinjer er viktig, høyaktuell og fremtidsrettet.

INVASIV KARDIOLOGI OG ANTITROMBOTISK BEHANDLING

Vibeke Juliebø, Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus

REVIVED-BCIS2:

PCI ført ikke til økt overlevelse eller redusert antall innleggelser på grunn av hjertesvikt, sammenliknet med medisinsk behandling hos pasienter med alvorlig iskemisk hjertesvikt.

Divaka Perera fra King's College i London presenterte resultatene fra REVIVED-studien (Percutaneous revascularisation for ischaemic left ventricular dysfunction) på en av hot line-sesjonene. Studien ble samtidig publisert i New England Journal of Medicine.

Dette er den første randomiserte studien som undersøker sikkerheten ved og effekten av perkutan koronar intervensjon (PCI) ved kronisk iskemisk hjertesvikt. Bakgrunnen for studien er at mange pasienter med stabil, alvorlig hjertesvikt blir tilbudt revaskularisering med PCI selv om ingen studier hittil har undersøkt effekten av PCI på harde endepunkter i denne populasjonen.

700 pasienter ble inkludert i studien, hvorav 347 ble randomisert til PCI-gruppen og 353 ble randomisert til gruppen med optimal medisinsk behandling (OMT). Inklusjonskriteriene var alvorlig iskemisk hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon (EF) ≤ 35 %, avansert koronarsykdom (BCIS-Jeaopardy Score ≥ 6) og viabilitet ≥ 4 myokardsegment tilgjengelig for PCI. Pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt (< 4 uker), akutt dekompensert hjertesvikt eller vedvarende ventrikkeltakykardi ble ekskludert. Pasientene var ca. 69 år, ca. 88 % menn, overvektige med gjennomsnittlig kroppsmasseindeks > 28 kg/m², mer enn 50 % hadde hypertensjon, mer enn 50 % hadde tidligere gjennomgått hjerteinfarkt, over 20 % var tidligere revaskularisert, ca. 40 % hadde diabetes og mer enn 70

% var eller hadde vært røykere. Til tross for alvorlig hjertesykdom hadde de lite symptomer. 2/3 hadde ingen angina pectoris, og over 70 % var i NYHA-funksjonsklasse I eller II.

Det primære endepunktet var et sammensatt endepunkt av død og innleggelse på grunn av hjertesvikt. Etter en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 41 måneder var det like mange hendelser i de to gruppene: 129 hendelser (37 %) i PCI-gruppen og 134 hendelser (38 %) i OMT-gruppen. Videre var EF lik i de to gruppene etter 6 og 12 måneder. Pasientene i PCI-gruppen hadde bedre livskvalitet etter 6 måneder, men OMT-gruppene nærmet seg ved 12 og 24 måneder. Det var flere prosedyrerelaterte hjerteinfarkt i PCI-gruppen (14 av 347 pasienter (4,0 %) vs. 0 i OMT-gruppen) og flere spontane hjerteinfarkt i OMT-gruppen (33 av 353 pasienter (9,3 %) vs. 18 av 347 pasienter (5,2 %) i PCI-gruppen). Det var også flere som fikk ikke-planlagt revaskularisering i OMT-gruppen (37 av 353 pasienter (10,5 %) vs. 10 av 347 pasienter (2,9 %) i PCI-gruppen).

REVIVED-BCIS2 viser at prognosen ved alvorlig hjertesvikt er dårlig til tross for OMT og at prognosen ikke påvirkes av invasiv revaskularisering styrt etter non-invasiv viabilitetstesting (stressekkokardiografi, MR, SPECT eller PET). Det mest overraskende med studien er kanskje at, til tross for store fremskritt i medikamentelle behandling de siste tiårene, så har begge gruppene i studien omtrent like dårlig prognose som pasientene som ble inkludert i STICH-studien i perioden 2002-2007. Det er derfor fremdeles behov for bedret behandling til denne pasientgruppen. Med over 30 % dødelighet i løpet av tre år kan også myke endepunkter så som 6-12

måneder med mindre angina pectoris og bedre livskvalitet være av betydning.

ISCHEMIA-CKD EXTEND

Sripal Bangalore presenterte 5-års data fra ISCHEMIA-CKD. Studien undersøkte effekten av invasiv utredning hos pasienter med stabil koronarsykdom og alvorlig nyresvikt med estimert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) < 30 ml/min/1,73 m². 777 pasienter med moderat til alvorlig iskemi på non-invasive tester ble randomisert til invasiv utredning eller medikamentell behandling. Pasienter med hjerteinfarkt siste to måneder, hjertesvikt med EF < 35 % eller plagsomme symptomer ble ekskludert. Gjennomsnittsalder var 63 år, 57 % hadde diabetes og 53 % var i dialyse.

Ca. 50 % av pasientene i invasiv arm fikk PCI mot ca. 20 % i armen med medikamentell behandling. 40 % var død etter 5 år, og 3/4 døde av kardiovaskulær sykdom. Studien fant ingen forebyggende effekt av primær invasiv utredning på hjerteinfarkt eller død. En svakhet ved studien er imidlertid den relativt lave andelen PCI i invasiv gruppe.

Førsteforfatteren konkluderte med at pasienter med nyresvikt og koronarsykdom har svært høy dødelighet, og at behandlingen bør bedres for å øke overlevelsen. Han mente også at pasienter med nyresvikt ofte blir underbehandlet, og at det er viktig at denne studien ikke blir tatt til inntekt for underbehandling av pasientene i en akutt setting.

Svakheter ved begge disse invasive studiene er den lave andelen pasienter med angina pectoris, den relativt høye andelen av pasienter som tidligere har blitt revaskularisert og at man ikke har brukt fysiologiske målinger til å veilede PCI. Basert på resultatene fra ISCHEMIA og nå REVIVED må man spørre seg om det er på tide å gå bort fra non-invasiv iskemi- og viabilitetstesting for å veilede PCI.

Blodplatehemming og antitrombotisk strategi

Antitrombotisk behandlingsstrategi ved akutt og kronisk koronarsykdom ble diskutert i flere sesjoner på årets ESC. Noen argumenterte for kortest mulig

tid med blodplatehemming, mens andre argumenterte for dobbel blodplatehemming på ubestemt tid. Det er nå bred enighet om at blodplatehemming skal være persontilpasset og at man på individuell basis må balansere iskemirisiko opp mot blødningsrisiko.

Det var mange interessante og lærerike sesjoner, men sesjonen «Great debate: time to say goodbye to aspirin in cardiovascular disease prevention?» var den mest underholdende. Det var enighet om at acetylsalisylsyre (ASA) har en plass i akuttbehandling og at det ikke skal brukes rutinemessig som primærprofylakse, men her stoppet enigheten. Det ble til tider høy temperatur og morsomme ordvekslinger, og siste ord i denne saken er ikke sagt.

En av sesjonene, «Antithrombotic treatment strategies in patients with established coronary atherosclerotic disease» presenterte en konsensus fra EAPCI (European Association of Percutaneous Cardiovascular Association), ACVC (Association for Acute Cardiovascular Care) og EAPC (European Association of Preventive Cardiology) om antitrombotiske strategier hos pasienter med koronarsykdom uten indikasjon for antikoagulasjon. De ønsker å komme med anbefalinger basert på metaanalyser. Dokumentet er ikke publisert.

Organisasjonene presenterte behandlingsstrategier for både kronisk og akutt koronarsykdom. Behandlingsstrategiene for blodplatehemming etter akutt koronarsyndrom ble presentert av Vijua Kunadian og er referert under. Hun understreket i sitt foredrag at blodplatehemming må være persontilpasset. Utfordringen ved valg av behandlingsstrategi er at pasienter med høy iskemiskrisiko ofte også har høy blødningsrisiko.

1) Pasienter som får dobbel blodplatehemmende behandling (DAPT) i 1-3 måneder og deretter monoterapi med tikagrelor, kommer bedre ut enn dem som får 12 måneder dobbel blodplatehemming. Det gir mindre blødninger og lik risiko for iskemiske hendelser.

2) Blant pasienter som ikke har stor risiko for blødning, basert på ARC-HBR eller RECISE-DAPT ≤ 25 , er klopido­grel monoterapi assosiert med høyere risiko for hjerteinfarkt.

3) Blant pasienter som ikke har stor risiko for blødning, er ASA monoterapi etter 3-6 måneder forbundet med større risiko for hjerteinfarkt enn DAPT i ≥ 12 måneder.

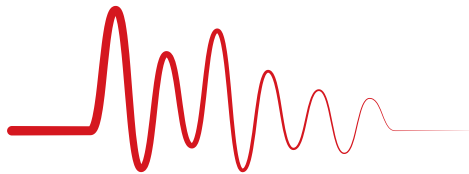
4) DAPT med prasugrel eller tikagrelor er bedre enn klopido­grel for å forebygge iskemiske hendelser de første 12 månedene etter en akutt koronar hendelse.

5) Langtids-DAPT, i stedet for P2Y12-hemmer i monoterapi kan fremdeles forsvares hos pasienter med høy iskemisk risiko.

6) DAPT i 1 måned er anbefalt hos pasienter med høy blødningsrisiko.

7) Kombinasjonen rivaroksaban 2,5 mg x 2 og P2Y12-hemmer kan foreløpig ikke anbefales som rutinemessig bruk uten ytterligere studier.

8) Kombinasjonen rivaroksaban 2,5 mg x 2 og klopido­grel eller tikagrelor kan brukes hos pasienter med ASA-allergi og lav blødningsrisiko.



*Den eneste måten å beholde helsen på, er å spise det du ikke har lyst på,
drikke det du ikke liker og gjøre det du helst vil slippe.*

Mark Twain

STUDIER PRESENTERT PÅ HOT LINE-SESJONENE

Erik Øie, Klinikk for medisin, Diakonhjemmet Sykehus

TIME

Presentert av Tom Mac Donald fra Dundee i UK.

Resultater fra tidligere studier har tydet på at det er gunstigst å innta blodtrykksnedsettende medisiner om kvelden – ikke minst Hygia Chronotherapy-studien publisert i 2020. Dette kan forklares med at noen pasienter ikke har fall i blodtrykk om natten («non-dippers»), at blodtrykket om natten er den beste prediktoren for dårlig utkomme samt at kveldsdosering av blodtrykksmedisin er mest effektivt for å redusere blodtrykket om natten. TIME er den største studien til nå der hypertensjonspasienter er blitt randomisert til å ta antihypertensiva om morgenen (kl. 6-10) eller om kvelden (kl. 20-24).

Pasienter ble screenet, ga sitt samtykke og ble fulgt opp via en nettbasert studieportal eller med e-post. Gjennomsnittsalder var 65 år, 14 % hadde diabetes, 4 % røykte, 13 % hadde tidligere hatt kardiovaskulær sykdom og gjennomsnittlig blodtrykk ved studiestart var 135/79 mm Hg. Pasientene ble fulgt i median 5,2 år, og primært endepunkt var tid til første hendelse som omfattet hjerteinfarkt, hjerneslag eller kardiovaskulær død. 21 104 pasienter på blodtrykksbehandling ble inkludert i studien.

Medikamentetterlevelse var ca. 60 %. 752 personer hadde et primært endepunkt, men det var ingen forskjell mellom gruppene (kveldsdosering 3,4 % vs. morgendosering 3,7 %, hasardratio 0,95; 95 % konfidensintervall 0,83-1,10; $p = 0,539$). Det var heller ingen forskjeller i de sekundære endepunktene som var de enkelte endepunktene i primærendepunktet, totaldød og hospitalisering eller død pga. hjertesvikt. Det var litt færre pasienter

som var utsatt for fall i gruppen som fikk antihypertensiva om kvelden, men forskjellen var liten (21,1 % vs. 22,2 %, $p = 0,05$), og det var ingen forskjeller når det gjaldt frakturer. Budskapet blir at pasienter kan ta blodtrykksmedisinen sin når de ønsker i løpet av døgnet, men det er nok viktig å ha et fast tidspunkt slik at man lettere husker å ta medisinen. Unntaket kan være pasienter med søvnapné, «non-dippers» og dem med nattlig hypertensjon. En medikamentetterlevelse på bare 60 % i en studie viser dessverre igjen hvor mange blodtrykkspasienter som ikke tar antihypertensiva som forskrevet.

ALL-HEART

Presentert av Isla Shelagh Mackenzie fra Dundee i UK.

Allopurinol, en xantinoksidasehemmer, er et vanlig medikament i behandling av urinsyregikt fordi det reduserer serum-urinsyrenivåene i tillegg til at det reduserer oksidativt stress. Betydningen av serumnivåene av urinsyre ved kardiovaskulær sykdom er omdiskutert, og tidligere observasjonsstudier har vist motstridende resultater. Imidlertid har intervensjonsstudier (de aller fleste med få deltakere) vist mulig bedring av blodtrykk og endotelfunksjon samt redusert venstre ventrikkelhypertrofi og intima-media-tykkelse i arteria carotis. Noen studier har vist resultater som tyder på gunstig effekt ved akutt koronarsykdom og aortokoronar bypassoperasjon, mens andre studier ikke har vist dette. Det er også rapportert bedring av brystsmerte og belastningstid hos pasienter med stabil angina pectoris og dokumentert koronarsykdom. Det har imidlertid inntil nå ikke vært publisert resultater fra en stor prospektiv, randomisert studie der pasienter med

iskemisk hjertesykdom har blitt randomisert til allopurinol eller placebo.

ALL-HEART er nettopp en slik stor, prospektiv, randomisert studie der effekten til allopurinol 600 mg daglig ble studert hos pasienter uten urinsyregeki med iskemisk hjertesykdom. Pasientene ble randomisert fra 424 allmennlegekontorer i UK i perioden februar 2014 til september 2021. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 4,8 år, og gjennomsnittsalder var 72 år.

Behandling med allopurinol reduserte som forventet urinsyrenivåene i serum – fra 340 $\mu\text{mol/l}$ til 180 $\mu\text{mol/l}$. 5721 pasienter ble inkludert i intention-to-treat-analysen, og 639 pasienter hadde et primærendepunkt. Behandlingen hadde imidlertid ingen effekt på det primære komposittendepunktet som var ikke-fatalt hjerteinfarkt, ikke-fatalt hjerneslag eller kardiovaskulær død (hasardratio 1,04). Heller ikke sekundærendepunktene, hver av primærendepunktene og totaldød, var forskjellig mellom gruppene.

Igjen har vi en studie som ikke viser effekt av antioksidant-behandling. Riktignok er allopurinol ikke en sterk antioksidant, og pasientene ble ikke inkludert ut ifra at de hadde høye nivåer av oksidativt stress.

DANFLU-1

Presentert av Niklas Dyrby Johansen fra København i Danmark.

Mange eldre dør hvert år pga. influensa. I denne studien ville man undersøke om høydose kvadrivalent influensavaksine beskytter eldre personer bedre enn standard vaksine. I DANFLU-1 ble 12 477 pasienter, der median alder var 71,7 år og 47,1 % var kvinner, randomisert til høydose-vaksine ($n = 6245$) eller standarddose ($n = 6232$) i influensasessongen 2021-2022 og fulgt i 6 måneder. Studien var integrert i det danske vaksineprogrammet med bare én studievisitt i forbindelse med vaksineringsen, mens oppfølgingen var registerbasert.

Høydose influensavaksine var assosiert med 49 % risikoreduksjon for død (21 vs. 41 hendelser; 95 % konfidensintervall 11,5 %-71,3 %) og 64 % reduksjon i insidensen for hospitalisering pga. influensa eller pneumoni sammenlignet med

standarddose-gruppen (10 vs. 28 hendelser; 95 % konfidensintervall 24,4 %-84,6 %). Det var imidlertid ingen forskjeller mellom gruppene når det gjaldt kardiovaskulær sykdom (81 vs. 82) eller hospitalisering uansett årsak (513 vs. 550 hendelser; 95 % konfidensintervall -5,2 %-17,6 %). Det var heller ingen forskjeller i alvorlige hendelser mellom gruppene. Tidligere har IVVE-studien presentert på *American College of Cardiology*-kongressen i 2022 og en metaanalyse publisert i *JAMA Network Open* i mai i år vist at influensavaksinering kan redusere alvorlige kardiovaskulære hendelser. Imidlertid var det i INVESTED-studien fra 2020 ingen tilleggseffekt av høydose influensavaksine hos pasienter med nylig hjerteinfarkt eller hospitalisering pga. hjertesvikt.

Målet i DANFLU-1 var å inkludere minst 40 000 personer, men pga. at godkjenning av studien ble forsinket, ble langt færre personer inkludert. Videre plan for forskerne bak DANFLU-1 ble oppgitt å være å utføre en enda større studie med sterkere statistisk styrke for å se på effekt på hospitalisering pga. influensa og pneumoni i tillegg til kardiovaskulære hendelser, noe som vil kreve 208 000 deltagere.

Noe av det mest imponerende med studien var at den ble gjennomført under covid-19-pandemien med de praktiske utfordringer dette brakte med seg og ikke minst langt færre influensatilfeller enn før pandemien.

BOX (blodtrykksmål)

Presentert av Jesper Kjærgaard fra København i Danmark.

Komatøse pasienter som innlegges på sykehus etter resuscitasjon etter hjertestans, har en relativ stor risiko for død eller dårlig nevrologisk utcome pga. hypoksisk hjerneskade. Mer enn 100 000 hjertestansoverlevende innlegges hvert år i sykehus i Europa, og mer enn 50 % av disse dør under sykehusoppholdet. Det har i flere år vært mye forskning rundt betydning av nedkjøling og temperaturkontroll etter hjertestans, mens det har vært mindre fokus på optimalt blodtrykk og oksygeninnvå i blodet.

Blodtrykksmål for komatøse pasienter skal balansere lav *afterload* som er gunstig for hjertefunksjonen, og tilstrekkelig cerebralt perfusjonstrykk.

BOX-studien undersøkte to forskjellige blodtrykksmål som ofte er brukt i klinisk praksis. Studien hadde en 2 x 2 faktorial design fordi det også ble undersøkt to forskjellige oksygenmål under respiratorbehandling. Blodtrykksresultatene refereres først. Studien ble gjennomført på to danske høyvolum hjertestanssentre.

789 komatøse hjertestansoverlevende med antatt kardial årsak til hjertestansen med gjennomsnittsalder på 63 år og der 81 % var menn ble randomisert til 63 mm Hg eller 77 mm Hg som mål for gjennomsnitts arterielt blodtrykk (*mean arterial preassure (MAP)*) samtidig med temperaturbehandling. Studien var imponerende nok dobbelt blindet ved at blodtrykksmålerne var satt til å vise enten 10 % mer eller 10 % mindre verdi enn den sanne verdien, og personellet på intensivavdelingen hadde 70 mm Hg som mål da de titrerte noradrenalininfusjonen. På denne måten hadde halvparten av pasientene 63 mm Hg og den andre halvparten 77 mm Hg som blodtrykksmål. Dette blodtrykksmålet ble opprettholdt så lenge pasientene hadde invasiv blodtrykksovervåkning på intensivavdeling. Ellers var ytterligere vasopressor- og væskebehandling opp til behandlende lege å avgjøre. Pasientene hadde 36 °C som temperaturmål de første 24 timene.

Det høyeste blodtrykksmålet førte ikke til bedret overlevelse eller nevrologisk utkomme. Primært endepunkt var sammensatt av død av alle årsaker i løpet av de første 90 dagene og *cerebral performance category (CPC)* 3 eller 4 (avhengig av andre for å kunne utføre daglige aktiviteter eller verre) ved utskrivningstidspunktet, og det forekom hos 133 (34 %) pasienter i 77 mm Hg-gruppen og hos 127 pasienter (32 %) i 63 mm Hg-gruppen (hasardratio 1,08; 95 % konfidensintervall 0,84-1,37; $p = 0,56$). Av de sekundære endepunktene var det heller ingen forskjell når det gjaldt 48-timers nevroneksklusiv enolase-nivå i blodet og totaldød, CPC, modifisert Rankin Scale-skår (grad av uførhet) og Montreal Cognitive

Assessment-skår (lett kognitiv svekkelse) etter 3 måneder.

Disse resultatene støtter målet for MAP på 65 mm Hg i de europeiske retningslinjene.

BOX (oksygenmål)

Presentert av Jacob E Møller fra Odense i Danmark.

I denne delen av BOX-studien sammenlignet man et restriktivt (PaO₂ 9-10 kPa) med et liberalt (PaO₂ 13-14 kPa) oksygenmål. Primært endepunkt, totaldød, koma eller vegetativ tilstand, etter 90 dager var lik i begge grupper med hasardratio 0,95 % (95 % konfidensintervall 0,75-1,21; $p = 0,69$). Det var heller ingen forskjeller mellom gruppene når det gjaldt de sekundære endepunktene.

Disse resultatene tyder på at man ikke trenger å gi mer oksygen og ev. holde hjertestansoverlevende lenger på respirator for å opprettholde et høyere oksygennivå i blodet.

Vi har derfor nå data som tyder på at det ikke gir økt gevinst ved en mer intensiv behandling får å få ned kroppstemperatur eller for å få opp blodtrykk og oksygennivå hos hjertestansoverlevende.

INVICTUS

Presentert av Ganesan Karthikeyan fra New Delhi i India.

Revmatisk hjertesykdom er en kronisk tilstand som skyldes skade av hjerteklaff sekundært til revmatisk feber som er en autoimmun inflammatorisk tilstand etter infeksjon med gruppe A betahemolytiske streptokokker. Det er estimert at mer enn 40 millioner mennesker i verden har revmatisk hjertesykdom, og 20 % av disse pasientene med symptomatisk klaffesykdom har atrieflimmer med en årlig risiko for hjerneslag og systemisk embolisme på 0,4-4,2 %. Alle non-vitamin K-antagonist orale antikoagulantia (NOAK) har atrieflimmerindikasjon med unntak for valvulær atrieflimmer siden disse pasientene ikke var inkludert i de store NOAK-studiene. Med valvulær atrieflimmer menes bl.a.

mitralstenose sekundært til revmatisk hjertesykdom. Grunnen til at pasienter med valvulær atrieflimmer var ekskludert i de store initiale NOAK-studiene var at disse studiene var designet tilsvarende seks tidligere vitamin-K-antagonist (VKA)-studier fra tidlig på 1990-tallet med pasienter med atrieflimmer for at det kunne gjøres ikke-underlegenhetsanalyser med de samme inklusjons- og eksklusjonskriterier, og i disse VKA-studiene var pasienter med valvulær atrieflimmer ekskludert. Pga. dette er det i retningslinjene, inkludert de europeiske, understreket at NOAK ikke skal gis ved valvulær atrieflimmer selv om disse pasientene også var ekskludert i VKA-studiene. Det ville imidlertid vært en fordel å kunne behandle også revmatisk hjertesykdom med valvulær atrieflimmer med en NOAK, ikke minst fordi de fleste med denne tilstanden bor i lavinntektsland der INR-måling kan være vanskelig å få til.

INVICTUS var en randomisert, åpen, ikke-underlegenhetsstudie som sammenlignet rivaroksaban med VKA hos pasienter med ekkokardiografisk dokumentert revmatisk hjertesykdom, atrieflimmer og økt risiko for hjerneslag (mitralstenose med klaffeareal ≤ 2 cm², spontankontrast eller trombe i venstre atrium eller CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 2). 4565 pasienter fra 138 sentra i 24 land i Afrika, Asia og Sør-Amerika ble randomisert til rivaroksaban 20 mg daglig eller INR-justert dose med VKA. Gjennomsnittsalder var kun 50 år, og hele 72 % var kvinner. 85 % hadde mitralstenose, og av disse hadde $\frac{2}{3}$ alvorlig stenose med klaffeareal $\leq 1,2$ cm². Hele 43-44 % hadde lav CHA₂DS₂-VASc-skår på 0-1.

Det primære effektendepunktet var initialt sammensatt av hjerneslag og systemisk embolisme, men pga. lav hendelsesrate ble hjerteinfarkt og død pga. vaskulær eller ukjent årsak lagt til underveis, mens det primære sikkerhetsendepunktet var ISTH alvorlig blødning. 4531 pasienter ble inkludert og fulgt i median 3,1 år. 8,26 % i rivaroksaban-gruppen og 6,46 % i VKA-gruppen fikk årlig et primært effektendepunkt. Hasardratio var 1,25, mens *restricted mean survival time* (RMST, analysert fordi Kaplan-Meier-kurvene krysset hverandre slik at forutsetningen om

proporsjonal hasard ikke ble oppfylt) for det primære endepunktet var 1576 dager i rivaroksaban-gruppen og 1652 dager i VKA-gruppen (RMST-forskjell -75 dager; 95 % konfidensintervall -117 - -34; $p < 0,001$). Risikoen for død var også lavere hos pasientene randomisert til VKA. RMST for død var 1587 dager i rivaroksaban-gruppen vs. i 1660 dager i VKA-gruppen (RMST-forskjell -73 dager; 95 % konfidensintervall -114 - -32). Det var ingen forskjell når det gjaldt risiko for alvorlig blødning.

Dette er den største studien som har vært gjennomført på pasienter med revmatisk hjertesykdom og den første som har sammenlignet en NOAK med VKA ved atrieflimmer hos disse pasientene. Resultatene støtter altså gjeldende retningslinjer der VKA anbefales ved valvulær atrieflimmer. Det var imidlertid litt overraskende at VKA hadde færre hendelser uten økning i antallet alvorlige blødninger. Noe kan kanskje forklares med at medikamentetterlevelsen var dårligere i rivaroksaban-gruppen, 88,7 % etter 1 år og 79 % etter 4 år, mens tilsvarende tall for VKA var hhv. 98 % og 96,4 %. Men det er da overraskende at det ikke var mer alvorlige blødninger VKA-gruppen, både fordi det i andre NOAK vs. VKA-studier har nettopp vært færre blødninger hos pasienter behandlet med NOAK, og fordi færre sto på antikoagulasjon i NOAK-gruppen pga. dårligere medikamentetterlevelse.

eBRAVE-AF

Presentert av Axel Bauer fra Innsbruck i Østerrike.

Atrieflimmer er et stort helseproblem fordi tilstanden kan føre til hjerneslag (5 ganger økt risiko) og systemisk embolisme, hjertesvikt og plagsom hjertebank, og svært mange personer har atrieflimmer – mer enn 40 millioner mennesker i verden. Imidlertid har mange atrieflimmer uten at de har symptomer på dette. Dermed forblir det uoppdaget, og noen vil få hjerneslag som første «symptom».

Tidligere studier som Apple Heart-, Huawei Heart- og Fitbit Heart-studiene, har vist potensiale for smart-teknologi for storskala atrieflimmer-screening, men

disse studiene har ikke sammenlignet nytten av denne teknologien med vanlige screeningmetoder, har inkludert i hovedsak yngre voksne der screening har liten relevans pga. lav hjerneslagsrisiko, og har forutsatt at studiedeltakerne har hatt egen smart-teknologi – i hovedsak smarttelefon og -klokke. Det har vært uklart om eldre mennesker som jo vil tjene mest på atrieflimmerscreening, vil klare å håndtere teknologien. Og ikke minst: Vil slik screening føre til oppstart med antikoagulasjon?

eBRAVE-AF-studien er en randomisert studie hos eldre personer med økt risiko for hjerneslag som hadde smarttelefon. Smarttelefonscreening ble sammenlignet med vanlig screeningsmetoder for å se hvilken metode som var best for å oppdage atrieflimmer som førte til igangsetting av antikoagulasjon. Forsikringstakere fra et stort helseforsikringsselskap i Tyskland ble invitert til deltagelse hvis de var mellom 50 og 90 år, ikke hadde fått diagnostisert atrieflimmer tidligere, ikke sto på behandling med antikoagulantia og hadde CHA₂DS₂-VASc-skår ≥ 1 hos menn og ≥ 2 hos kvinner. En dedikert app ble brukt for å sjekke inklusjonskriteriene, for randomisering og for å initiere en overkrysningsfase. Studiedeltagerne brukte også app-en til å svare på spørreskjemaer.

5551 av 67 488 inviterte helseforsikringstakere ble inkludert i perioden 04.02.20–31.07.20 til en 6 måneders digital eller vanlig atrieflimmerscreening-strategi. Median alder var 65 år, 31 % var kvinner og gjennomsnittlig CHA₂DS₂-VAsC-skår var 3. Personene i den digitale armen lastet ned en sertifisert app til smarttelefonen som gjorde at de kunne måle pulsølger ved hjelp av telefonens fotopletysmografiske sensor ved å plassere en finger foran telefonens kamera. Hvis man har atrieflimmer, vil det som regel gi uregelmessigheter i pulsølgerne. Studiedeltakerne ble instruert til å registrere pulsen 2 ganger daglig i 14 dager og deretter 2 ganger i uken. Hvis det ble registrert unormale pulsølger, fikk man tilsendt en kontinuerlig EKG-registrator (ekstern «loop recorder») for påklstring over hjertet for 14 dagers EKG-registrering.

Forskerne evaluerte så tilbakesendt EKG-registrator, sendte resultatene tilbake til studiedeltakerne og ba dem oppsøke sin lokale lege som ikke var involvert i studien, som deretter bestemte ev. oppstart av behandling. I den konvensjonelle armen ble studiedeltakerne screenet på vanlig måte ved f.eks. symptomer og rutinemessig EKG-screening. I begge studiegruppene ble informasjon om nylig diagnostisering av atrieflimmer innsamlet av forskerne via et app-basert spørreskjema, telefonsamtaler og forsikringskravdata.

Det var 2860 deltagere i digital screening-gruppen og 2691 deltagere i konvensjonell screening-gruppen. Det primære effektendepunktet som var diagnostisert atrieflimmer siste 6 måneder som førte til oppstart med antikoagulasjon, ble funnet hos 38 deltagere (1,33 %) i den digitale armen og 17 (0,63 %) i den konvensjonelle armen (oddsratio 2,12 (95 % konfidensintervall 1,19–3,76; $p = 0,010$). De som ikke oppnådde det primære endepunktet i løpet av 6 måneder, ble invitert til å delta i en ny 6-månedersperiode med overkrysnings til hhv. konvensjonell eller digital screening. 4752 deltagere (85,6 %) ble inkludert i denne overkrysningsdelen av studien, og igjen ble det funnet flere personer med atrieflimmer som var blitt satt på antikoagulasjon, i den digitale armen (33 av 2387 deltagere sammenlignet med 12 av 2365 deltagere; oddsratio 2,95; 95 % konfidensintervall 1,52–5,72; $p = 0,001$).

I sekundære analyser ble atrieflimmer, fotopletysmografisk detektert atrieflimmer og unormale fotopletysmografiske funn vist å være signifikante prediktorer for alvorlige kardiale og cerebrovaskulære hendelser med hasardratio på hhv. 6,13 (95 % konfidensintervall 3,07–12,21; $p < 0,001$), 3,22 (95 % konfidensintervall 1,01–10,33; $p = 0,049$) og 2,74 (95 % konfidensintervall 1,25–6,00; $p = 0,012$).

Studien viser at atrieflimmer-screening hos personer på 50 år eller mer lar seg gjennomføre, og man fant at eldre personer klarte screeningen med smarttelefon greit. Slik screening har derfor et stort potensial fordi så mange nå har egen smarttelefon som dermed kan brukes til atrieflimmer-screening. Imidlertid er

det fortsatt uvisst om diagnostisering av asymptomatisk atrieflimmer som fører til oppstart med antikoagulasjon faktisk har positiv effekt. Det er mye som tyder på at asymptomatisk atrieflimmer er en annen tilstand enn symptomatisk atrieflimmer med lavere hjerneslagsrisiko.

PANTHER

Presentert av Marco Valgimigli fra Lugano i Sveits.

Langvarig blodplatehemming med acetylsalisylsyre (ASA) har vært en av hjørnesteinene ved sekundærprofylaktisk behandling hos pasienter med aterosklerose. Livslang behandling med ASA er standardbehandling etter den første tiden med dobbel blodplatehemmende behandling med en P2Y₁₂-hemmer og ASA hos pasienter med akutt koronarsyndrom eller etter perkutan koronar intervensjon (PCI). Dette til tross for at CAPRIE-studien fant en signifikant, men liten reduksjon av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar, cerebrovaskulær eller perifer atherosklerose som ble randomisert til behandling med klopido­grel sammenlignet med ASA. Studier som har sammenlignet P2Y₁₂-hemming med klopido­grel eller tikagrelor i monoterapi med ASA monoterapi, har vist blandede resultater. PANTHER-studien hadde som formål å undersøke disse usikre dataene med den mest omfattende metaanalyse til nå bestående av randomiserte, kontrollerte studier der effekt på iskemiske hendelser og blødninger av monoterapi med P2Y₁₂-hemmere har blitt sammenlignet med ASA hos pasienter med etablert koronarsykdom.

Mataanalysen inkluderte 24 325 pasienter fra 7 randomiserte, kontrollerte studier der 12 178 ble behandlet med en P2Y₁₂-hemmer i monoterapi (klopido­grel hos 62,0 % og tikagrelor hos 38,0 %) og 12 147 med ASA i monoterapi. Median behandlingslengde var 557 dager. Gjennomsnittsalder var 64,3 år, og 21,7 % var kvinner.

Risikoen for det primære effektendepunktet som besto av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og hjerneslag, var lavere med P2Y₁₂-hemming i monoterapi sammenlignet med ASA i

monoterapi (5,5 % vs. 6,3 %; hasardratio 0,88; 95 % konfidensintervall 0,79–0,97; $p = 0,014$). Antallet som måtte behandles for å hindre én hendelse, var 123.

Det sekundære endepunktet alvorlig blødning var likt i P2Y₁₂-hemmergruppen og ASA-gruppen (1,2 % vs. 1,4 %; hasardratio 0,87; 95 % konfidensintervall 0,70–1,09; $p = 0,23$). Risikoen for en uheldig hendelse definert som primært effektendepunkt og alvorlig blødning var lavere ved P2Y₁₂-hemming enn ved behandling med ASA (6,4 % vs. 7,2 %; hasardratio 0,89; 95 % konfidensintervall 0,81–0,98; $p = 0,020$) med antall behandlede pasienter for å hindre én hendelse på 121.

P2Y₁₂-hemming var også assosiert med lavere risiko for å få hjerteinfarkt (2,3 % vs. 3,0 %; hasardratio 0,77; 95 % konfidensintervall 0,66–0,90; $p < 0,001$) med antall pasienter behandlet for å hindre et hjerteinfarkt på 136. Videre var risikoen for gastrointestinal og cerebral blødning lavere for pasienter på behandling med en P2Y₁₂-hemmer enn for behandling med ASA.

Det ser således ut som om monoterapi med en P2Y₁₂-hemmer er mer gunstig enn ASA hos pasienter med etablert koronarsykdom selv om forskjellen ikke var stor, med et høyt antall pasienter som må behandles for å hindre én hendelse. Her må medikamentutgifter også tas med i betraktning.

COVID-PACT

Presentert av David D. Berg fra Boston i USA.

Covid-19 gir høy risiko for å få alvorlige blodpropper, og risikoen er spesielt høy hos pasienter som trenger behandling på intensivavdeling. Det er gjennomført mange studier for å se om det er gunstig å gi profylaksedoser eller fulldose (terapeutiske dose) med antikoagulantia eller blodplatehemmende behandling til pasienter med covid-19. Det har vært motstridende resultater slik at optimal profylaktisk behandling, særlig hos de kritisk dårlige, er ukjent. Det er tidligere rapportert fra en større studie (Multiplatform-studien) at fulldose antikoagulasjon gitt til sykehusinnlagte pasienter som ikke trengte intensivbehandling, var

gunstig, mens dette ikke er vist for pasienter på intensivavdelinger.

COVID-PACT-studien undersøkte hvorvidt terapeutiske antikoagulasjonsdoser med ufraksjonert eller lavmolekylært heparin og/eller blodplatehemmende behandling reduserer risikoen for trombose med en akseptabel risikoprofil hos pasienter med alvorlig covid-19. Studien ble gjennomført ved 34 sentra i USA. 390 pasienter enten innlagt på intensivavdeling eller med behov for avansert respirasjonsstøtte med respirator, non-invasiv ventilasjon med trykkstøtte, høy-flow oksygenbehandling eller vasopressor ble randomisert til enten fulldose eller standard profylaksedose antikoagulasjon i perioden august 2020-mars 2022. Studien ble stoppet før planlagt pga. stadig færre med covid-19 innlagt på intensivavdelinger. Median alder på studiedeltagerne var 61 år, og 41 % var kvinner. Hele 68 % hadde en kroppsmasseindeks på 30 kg/m² eller mer, og 59 % hadde hypertensjon. 45 % hadde D-dimer > 2 ganger øvre normalnivå. COVID-PACT hadde en 2 x 2 faktorial design der 292 pasienter uten annen indikasjon for blodplatehemmer ble videre randomisert til enten behandling med klopido-grel eller ingen blodplatehemmende behandling. Pasientene ble vurdert klinisk og med ultralyd av bena 10 til 14 dager etter randomisering og fulgt til utskrivelse eller i 28 dager (det som kom først).

Primært effektendepunkt var et hierarkisk kompositt endepunkt bestående av død pga. venøs eller arteriell trombe, lungeembolisme, klinisk dyp venetrombose, hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag, systemisk embolisme, akutt perifer iskemi eller asymptomatisk dyp venetrombose innen utskrivelse eller etter 28 dager.

For det primære endepunktet var det en større andel «vinnere» hos dem med fulldose antikoagulasjon (12,3 %) enn dem med standard, profylaktisk dose (6,4 %; «vinne»-ratio 1,95; 95 % konfidensintervall 1,08-3,55; $p = 0,028$). Samme resultat ble funnet ved tid-til-hendelse-analyse (19 (9,9 %) hendelser sammenlignet med 29 (15,2 %) hendelser; hasardratio 0,56; 95 % konfidensintervall 0,32-0,99; $p = 0,046$). Analysene var gjort etter hvilken behandling pasienten faktisk fikk (*on treatment*).

Intention-to-treat-analyser viste samme resultater, men med litt mindre uttalt effekt.

Det primære sikkerhetsendepunktet som var fatal eller livstruende blødning, ble funnet hos 4 pasienter (2,1 %) på fulldose antikoagulasjon og hos 1 pasient (0,5 %) på standard profylaksedose ($p = 0,19$). Ingen av blødningene var fatale. Det var ingen forskjell i totaldød mellom behandlingsgruppene. Det var imidlertid en signifikant økning i det sekundære sikkerhetsendepunktet GUSTO moderat til alvorlig blødning i fulldosegruppen (hhv. 11 vs. 0 hendelser og 4 vs. 1 hendelser; totalt 7,9 % vs. 0,5 %; hasardratio 12,30; $p = 0,002$).

Det var ingen forskjell i risiko for trombose eller moderat og alvorlig blødning for pasienter på eller uten behandling med klopido-grel.

Begrensninger til studien er den åpne designen, tidlig avslutning av inklusjon, lavere trombotisk hendelsesrate enn forventet, *on treatment*-analyser og mange som overkrysset fra standard profylaksedose til fulldose med antikoagulasjon.

Det har vært anbefalt at hospitaliserte pasienter med covid-19 behandles profylaktisk med fulldose antikoagulasjon, men at standard profylaksedose bør gis til pasienter på intensivavdelinger. Anbefalingene for intensivpasienter bygger i hovedsak på resultater fra én studie (Multiplatform-studien) der man ikke fant positiv effekt på overlevelse hos kritisk syke pasienter. COVID-PACT viser derimot bedre effekt for å hindre tromboser ved fulldose antikoagulasjon, som også er et viktig endepunkt. Men pga. økt risiko for blødning, dog i hovedsak ikke alvorlige blødninger, bør blødningsrisiko vurderes hos den enkelte pasient før det gis fulldose antikoagulasjon.

NYE RETNINGSLINJER FOR KARDIOONKOLOGI

Leif Erik Vinge, Klinikk for medisin, Diakonhjemmet Sykehus

Under årets ESC-kongress ble det første retningslinjedokumentet for kardioonkologi lansert. Som åpenbart er tilfelle er de novo-etablering av et retningslinjedokument et betydelig tyngre arbeid enn revisjon av allerede eksisterende retningslinjer. Dette dokumentet er omfattende både i lengde og innhold og er åpenbart en konsekvens av et betydelig bakenforliggende arbeid fra retningslinjekomiteen.

Interessen for kardioonkologi har økt over siste år. Kunnskap om kardiovaskulære konsekvenser (les negative) av nye kreftlegemidler, men også eldre kreftlegemidler, samt kreftsykdommen i seg selv har vært økende. Sistnevnte har medført en rekke enkeltrapporter og noen «position papers». Retningslinjekomiteen har åpenbart ment at kunnskapsmengden i dag er god nok for å etablere «offisielle» retningslinjer.

En grundig gjennomgang av dette retningslinjedokumentet er unødvendig. Og, som forfatterne selv kommenterer, er heller ikke dette dokumentet fullstendig iht. alle potensielle interaksjoner mellom kreft, kreftbehandling og dets kardiovaskulære konsekvenser. Blant annet omhandler retningslinjedokumentet ikke hvorledes vi skal forholde oss til kardiovaskulære konsekvenser av strålebehandling og kreftkirurgi, og dokumentet er begrenset til enkelte (mest studerte) kreftlegemidler. De mest studerte kreftlegemidlene iht. kardiovaskulære konsekvenser er antracyklin (doksorubicin, epirubicin, daunorubicin) og antagonister av Her2-signalering (mange – mest kjent er trastuzumab).

Slik jeg leser retningslinjedokumentet, ligger hovedvekten på gradert tilråding av ulike kardiovaskulære undersøkelser før, under og etter kreftbehandling. Hyppigheten og omfanget av slike undersøkelser er i hovedsak basert på tilgrunnliggende kardiovaskulær risiko og planlagt kreftbehandling. Hvordan man skal definere grad av kardiovaskulær risiko er ikke beskrevet

i detalj i retningslinjedokumentet, men de henviser til tidligere publikasjoner og skåringssystemet HFA-ICOS. HFA-ICOS tar utgangspunkt i kjente kardiovaskulære risikofaktorer og ev. etablert kardiovaskulær sykdom, men også tidligere kreftsykdom/behandling. Det er godt etablert for bl.a. antracyklinbehandling at risiko for særlig hjertesvikt øker med økende tilgrunnliggende risiko.

Mitt hovedinntrykk etter å ha hørt retningslinjeforfatterne redegjøre for innholdet i retningslinjene og etter å ha lest retningslinjene selv, er at retningslinjene gir råd om tidsintensiv og omfattende kardiovaskulære undersøkelser før, under og etter ulike kreftbehandlinger. Sett retningslinjene under ett er rådene ofte sterke (grad I), men der evidensgrunnlaget for slik tilråding ofte ikke er like sterk. Iht. retningslinjedokumentet, og som poengtert av en av retningslinjeforfatterne, vil påvisning av negativ kardiovaskulær utvikling kunne få konsekvens i form av pausering/seponering av kreftlegemiddel og ev. oppstart med hjertemedisin. Sistnevnte er riktig, men denne kunnskapen er avgrenset til definerte pasientgrupper og definerte kreftbehandlinger.

Slik jeg leser retningslinjene, vil vi i Norge måtte kraftig oppskalere vårt kardiovaskulære tilbud til kreftpasienter; dette ofte inkluderende ekkokardiografi. Da råd om «baseline» ekkokardiografi ofte gjelder, vil vi i Norge måtte kunne inkludere ekkokardiografi i ulike pakkeforløp. Dette vil kunne føre til en krevende omlegging av de fleste kardiologiske poliklinikker.

Dette er et verdifullt første retningslinjedokument om kardioonkologi. Kardioonkologisk oppfølging er allerede etablert på de fleste (alle?) norske sykehus, og det kan gjerne være at dette tilbudet bør utvides. Men, en norsk tilpasning av ESC-retningslinjer bør kritisk se på rådene som er gitt opp mot evidensgrunnlaget de er gitt på slik at ev. endringer i dagens norske praksis fortsatt hensyntar tilgjengelige helseressurser på en fornuftig måte.