

AHA-KONGRESSEN 2014

Årets AHA-kongress fant sted i Chicago 15.-19. november. Flere klinisk betydningsfulle studier ble presentert. Våre referenter har dekket sentrale temaområder og fått med seg flere høydepunkter fra kongressen. Eva Gerdts har tatt for seg hypertensjon. Hun gir en oppdatert fremstilling av dette fagområdet og inkluderer standardisering og klassifisering i sin diskusjon. Lars Gullestad har oppdatert oss på hjertesvikt med vekt på preservert EF, men har også nyheter i forhold til hjertesvikt med redusert systolisk funksjon. Ida Leren har diskutert ekkokardiografisk bildediagnostikk med vekt på standardisering og nyere undersøkelsesmetodikk. Martin Prøven Bogsrud og Kjetil Retterstøl har drøftet resultatene i IMPROVE-IT-studien som etter flere års oppfølging kom ut med et positivt resultat i favør av sekundærprofylaktisk behandling med ezetimib i kombinasjon med et statin sammenlignet med et statin alene, hvilket bekrefter kolesterolhypotesen og konkluderer med «even lower- even better». Bogsrud og Retterstøl gir også en oppdatering av PCSK9-hemmer-behandling ved hyperkolesterolemi, spesielt i forhold til den familiære typen, men også ved statinintoleranse. Videre diskuterer de oppfølgingsresultater i WOSCOPS-studien og nye synspunkter på østrogenilskudd i forhold til kardiovaskulær sykdom. Magnus Lyngbakken og Helge Røsjø har fordypet seg i biomarkørsesjoner ved kongressen og gir oss en oppdatering innenfor dette temaområdet. Undertegnede har referert EVOLVE II og BASKET PROVE II. Disse studiene vurderer medikamentavgivende stenter (DES) med bioresorberbar polymer opp mot konvensjonelle andregenerasjons DES. Antitrombotisk behandling etter implantasjon av medikamentavgivende stenter er også referert, med vekt på DAPT-studien.

Redaksjonen i Hjerterforum ønsker våre lesere interessant fordykning i de aktuelle studiene som etter hvert også foreligger på trykk i velrenommerte kardiologiske tidsskrifter.

Dennis W.T. Nilsen
Stedlig redaktør

NYTT OM HYPERTENSJON

Eva Gerds, Klinisk Institutt 2, Universitetet i Bergen

Hypertensjon og kardiovaskulær sykdom var som vanlig et hovedtema på AHA-kongressen. Verdens helseorganisasjon (WHO) har fra 2009 hatt hypertensjon på toppen av sin liste over globale helseproblemer. 30-40 % av voksen befolkning har hypertensjon definert som blodtrykk >140 mm Hg systolisk og/eller >90 mm Hg diastolisk, også i Norge. Forekomst av hypertensjon øker med alderen. Blant befolkning >60 år er forekomsten minst 60 %, og den er høyere blant kvinner enn menn (1). Ifølge WHO er forhøyet blodtrykk årsak til 8-9 % av alle dødsfall i verden. Mortalitet ved iskemisk hjertesykdom øker også proporsjonalt med nivå av systolisk blodtrykk.

Behandlingsresistent hypertensjon

Til tross for en stor mengde vitenskapelig testede blodtrykks-senkende medikamenter på markedet er behandlingsresistens fortsatt et hyppig problem. Behandlingsresistent hypertensjon defineres i de europeiske retningslinjene som blodtrykk >140 mm Hg systolisk og/eller >90 mmHg diastolisk til tross for behandling i maksimalt tolerable doser av 3 medikamenter hvorav ett diuretikum (1). Forekomsten av behandlingsresistent hypertensjon har vært ca. 12 % i flere kliniske studier (2). Behandlingsresistent hypertensjon er også mer vanlig blant pasienter med koronarsykdom, hjertesvikt, fedme eller diabetes. Blant pasienter med kombinert hypertensjon og koronarsykdom i INVEST-studien

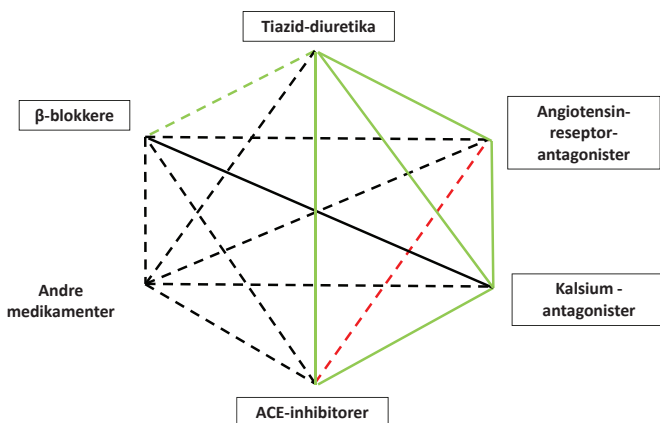
var forekomsten av behandlingsresistent hypertensjon 38 % (3). Typisk er behandlingsresistent hypertensjon assosiert med øket sympatikusaktivitet.

Det er imidlertid viktig å skille mellom behandlingsresistent hypertensjon, pseudo-behandlingsresistent hypertensjon og maskert behandlingsresistent hypertensjon i det diagnostiske arbeidet. Dette gjøres ved å kombinere målinger av kontor- og 24-timers blodtrykk (tabell 1) (2). 58 % av behandlingsresistent hypertensjon kan kontrolleres ved å legge til et 4. eller 5. medikament. Anbefalte medikamentkombinasjoner ved hypertensjon fra de europeiske retningslinjer er framhevet som grønne linjer i figur 1 (1).

Det er også øket forekomst av sekundær hypertensjon blant pasienter med behandlingsresistent hypertensjon. De

Tabell 1. Typer av behandlingsresistent hypertensjon

	Kontorblodtrykk	24-timers blodtrykk
Behandlingsresistent hypertensjon	>140 systolisk og/eller >90 diastolisk	>130 systolisk og/eller >80 diastolisk
Pseudo-behandlingsresistent hypertensjon	>140 systolisk og/eller >90 diastolisk	Normalt (<130/80)
Maskert behandlingsresistent hypertensjon	Normalt (<140/90)	>130 systolisk og/eller >80 diastolisk



Figur 1. Anbefalte kombinasjoner av blodtrykksmedikamenter. Anbefalt kombinasjoner i grønne linjer, mulige kombinasjoner i sorte linjer og kombinasjoner som frarådes i røde linjer. (Blood Press 2013;22:193-278)

vanligste årsaker er obstruktivt søvnapné-syndrom, renovaskulær sykdom, parenchymatøs nyresykdom og primær hyperaldosteronisme. Slike årsaker må utelukkes ved standardisert utredning av behandlingsresistent hypertensjon. Behandlingsresistent hypertensjon blant pasienter med essensiell hypertensjon har en 4 ganger så høy forekomst av kardiovaskulære hendelser som hjertesvikt, hjerteinfarkt og fatalt hjerneslag, og en doblet kardiovaskulær mortalitet (2). Pseudo-behandlingsresistent hypertensjon har ingen øket risiko for kardiovaskulære komplikasjoner, og kan enkelt diagnostiseres med påvisning av normalt 24-timers blodtrykk (tabell 1) (2).

Arteriestivhet

Det var et betydelig fokus på prematur arteriestivhet som patofysiologisk bindeledd mellom hypertensjon, mikro- og makrovaskulær skade og kardiovaskulære hendelser på AHA-kongressen. Arteriestivhet kan best måles med karotis-femoral pulsølgehastighet (PWV), en metode som er etablert ved noen av landets sykehus. Karotis-femoral PWV er et mål på aortastivhet. PWV øker med alderen og er først og fremst en metode som er velegnet for å påvise prematur arteriestivhet hos personer < 60 år (1). Høyere PWV er assosiert med økt risiko for hjerneslag, koronarsykdom og kardiovaskulær død både i den generelle befolkningen og blant personer med hypertensjon (4). En nylig publisert metaanalyse viste at måling av PWV forbedret identifikasjon av høyrisiko-individer uavhengig av kliniske faktorer som kjønn, hypertensjon, diabetes og alder (4).

Med øket aortastivhet blir blodstrøm til organene mer pulsatil. Dette gir problemer for organer med autoregulering av blodstrøm, som hjerne og nyrer, og disponerer for henholdsvis subcortical infarkter, hvit substanslesjoner, demensutvikling og hypertensiv nyreskade. I de europeiske retningslinjer for utredning ved hypertensjon er måling av karotis-femoral PWV anbefalt, og >10 m/s er å anse som tegn på arteriell endeorganskade. Nyere forskning, blant annet i vår gruppe, fokuserer på betydningen av høy PWV for alder, altså at PWV er <10 m/s, men høyere enn aldersjustert normalområde funnet i store epidemiolo-

giske serier. I en nylig publisert studie av unge pasienter som overlevde et iskemisk hjerneslag, var høy aldersjustert PWV assosiert med opphopning av tradisjonelle kardiovaskulære risikofaktorer, og også med høy forekomst av metabolsk syndrom (5).

Maskert hypertensjon

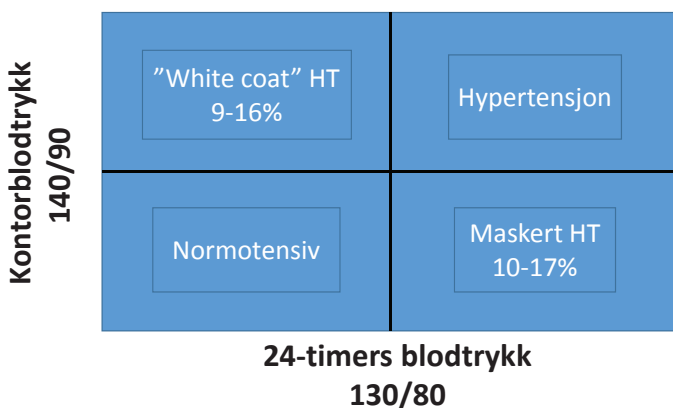
Vi tar som en selvfølge at biokjemiske laboratorier som analyserer blodprøver fra pasientene våre gir ut svar som er reproduserbare og til å stole på. Ved måling av blodtrykk må vi selv sørge for at påvisning av hypertensjon er korrekt. En hel sesjon på AHA-kongressen var viet kontroverser rundt måling av blodtrykk. Sentrale spørsmål som ble debattert, var om det er lege, sykepleier eller et automatisert blodtryksapparat som bør brukes til måling av kontorblodtrykk. Flere studier har vist at bruk av automatisert blodtryksapparat mens pasienten sitter alene i et stille rom gir best overensstemmelse mellom kontorblodtrykk på poliklinikken og ambulant 24-timers blodtrykkmåling. Som vanlig skal blodtrykket måles i sittende stilling minst 2 (3) ganger med 1 minutts intervall etter minst 5 minutters stille hvile i stolen (2). Stående blodtrykk måles ved førstegangsundersøkelse av hypertensjon og hos eldre pasienter og pasienter med ortostatisk symptomer (2). Jeg undrer meg til stadighet over hvorfor en så enkel prosedyre er så vanskelig å gjennomføre på vår egen hjertepoliklinikk. Det burde i prinsippet ikke være andre krav til diagnostisk treffsikkerhet for blodtrykkmåling enn den vi har til troponin I. The Global Burden of Disease-studien, publiserte nylig i Lancet, viste endring i globale, regionale og nasjonale alders- og kjønnsspesifikke dødsårsaker i perioden 1990-2013 (6). Mens dødelighet fra iskemisk hjertesykdom er redusert med 22 % i løpet av observasjonsperioden, var det ingen signifikant reduksjon i død av hypertensiv hjertesykdom og svær økning av død som skyldtes perifer vaskulær sykdom, kronisk nyresykdom og atrieflimmer, alle vanlige komplikasjoner til langvarig udiagnostisert eller dårlig behandlet hypertensjon.

Det er økende fokus på maskert hypertensjon som årsak til kardiovaskulære organkomplikasjoner. Maskert hypertensjon er definert som normalt kontorblodtrykk

(<140/90 mmHg) men forhøyet 24-timers blodtrykk (>130/80 mmHg) (figur 2). Typisk vil slike pasienter misklassifiseres som normotensive hvis blodtrykket bare måles på legekontoret. Epidemiologiske studier som har brukt måling både av kontorblodtrykk og ambulatorisk blodtrykk har funnet at prevalensen av maskert hypertensjon er 10-17 %. Maskert hypertensjon forekommer hyppigere hos menn, røykere, personer med fedme, alkoholoverforbruk og opphopning av hypertensjon i familien (2). Personer med maskert hypertensjon har ofte økt blodtrykkstigning under arbeidsbelastning, typisk til >200 mmHg systolisk (7). Mer forskning er imidlertid nødvendig for å kunne klassifisere personer med maskert hypertensjon bedre, og for å kartlegge sammenhengen mellom maskert hypertensjon og kardiovaskulær endeorganskade.

Referanser

1. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2013;22:193-278.
2. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28:463-8.
3. Smith SM1, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, Bavry AA, Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens* 2014;32:635-43.
4. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, Boutouyrie P, Cameron J, Chen CH, Cruickshank JK, Hwang SJ, Lakatta EG, Laurent S, Maldonado J, Mitchell GF, Najjar SS, Newman AB, Ohishi M, Pannier B, Pereira T, Vasari RS, Shokawa T, Sutton-Tyrell K, Verbeke F, Wang KL, Webb DJ, Willum Hansen T, Zoungas S, McEniery CM, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:636-46.
5. Saeed S, Waje-Andreassen U, Fromm A, Oygarden H, Kokorina MV, Naess H, Gerds E. Early vascular aging in young and middle-aged ischemic stroke patients: the norwegian stroke in the young study. *PLoS One* 2014;9:e112814.
6. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014. Published online December 18, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
7. Bratberg JA, Bulut E, Rieck AE, Lønnebakken MT, Hetland T, Gerds E. Determinants of systolic blood pressure response during exercise in overweight subjects. *Blood Press* 2014;23:200-5.



Figur 2. Subtyper av hypertensjon

HJERTESVIKT

Lars Gullestad, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

CRT og atrieflimmer

Effekten av kardial resynkroniseringsterapi (CRT) ved atrieflimmer er uklar. I de aller fleste studiene der CRT er utprøvd, har pasientene hatt sinusrytme. I kun to randomiserte studier har de hatt subgrupper av pasienter med atrieflimmer, MUSTIC og RAFT. I RAFT hadde 229 av 1798 pasienter atrieflimmer, og i en subanalyse ble det konkludert med at pasienter med atrieflimmer generelt hadde høyere mortalitet enn dem med sinusrytme, men at effekten av CRT sammenlignet med ICD var liten. Senere analyser har konkludert med at en forutsetning for effekt er at det foreligger en høy grad av biventrikulær stimulering og at en stimuleringsgrad på mer enn 98 % er nødvendig for å få effekt. Praktisk anbefales det derfor ablasjon av AV-knuten dersom stimuleringsgrad er lavere enn 98 %.

Hjertesvikt med preservert ejeksjonsfraksjon

Hjertesvikt med preservert ejeksjonsfraksjon (HFpEF) var også i år viet en egen sesjon.

Veronica Roger fra Mayo-klinikken diskuterte «*Epidemiology of HFpEF*». I USA har hospitaliseringer for hjertesvikt vært økende i de siste 10 årene, en økning som i det vesentligste skyldes økende prevalens da insidensen synes stabil (data fra Framingham og Olmsted County). Den økte frekvensen av hospitaliseringer som har vært observert spesielt i USA har derfor sammenheng med økende prevalens av sykdommen. I tillegg har det forkommet et skifte i «epidemien» idet den økte forekomsten av innleggelser i vesentlig grad skyldes pasienter med HFpEF, mens det har vært en reduksjon hos pasienter med hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF).

Walter Paulus fra Amsterdam diskuterte «*New insights into the etiology and pathophysiology of HFpEF*». Mens øket hemodynamisk belastning er en viktig faktor for utvikling av remodellering ved HFrEF

synes komorbiditet å være viktig trigger i patofysiologien ved HFpEF og innebærer at behandling av komorbiditet må stå sentralt. Sykdommer som hypertensjon, KOLS, diabetes mellitus og overvekt følges ofte av en systemisk inflammatorisk respons med økning av proinflammatoriske cytokiner som gir mikrovaskulær endotel-inflammasjon med påfølgende reduksjon av NO, øket oksidativt stress, reduserte nivå av cGMP og protein kinase C (PKC). Dette utløser en hypertrofisk respons av kardiomyocytene og endring av ekstracellulær matriks med fibrosedannelse og økende stivhet av hjertet med økte fyllingstrykk som er et kardi-nal tegn ved tilstanden. Selve mengden av fibrose er imidlertid ikke øket sammenlignet med HFrEF, men selve prosessen i ekstracellulær matriks er forskjellig med endrede egenskaper for titin og mer uttalt kryssbinding som gir et stivere myokard. Konsekvensen av denne hypotesen er at komorbiditet og grad av inflammasjon må tas i betraktning ved design av ny behandling.

Shin-ichi Monomura fra Saitma fra Japan diskuterte «*New treatment strategies for HFpEF*». Han tok også utgangspunkt i den heterogene populasjonen og påpekte viktigheten av en individuell tilnærming der man først behandlet komorbiditet på en adekvat måte

Chris O'Connor diskuterte «*Why we had such hard time finding a cure: Insights from clinical trials in HFpEF*». Hans utgangspunkt var alle de nøytrale studiene med ulike medikamenter (ACE-hemmere, angiotensin II-reseptor-blokkere (ARB), betablokkere, mineralokortikoider og sildenafil). Han påpekte at det var en stor forskjell i inklusjons- og eksklusjonskriterier, valg av diagnostisk metoder, antall studerte pasienter og geografisk beliggenhet. Konklusjonen er at det er et stort behov for standardisering av metodene og gjennomføring av slike studier.

Tilslutt hadde Douglas Mann fra St. Louis et innlegg om «*HFpEF: The next targets on the frontier*». Mann nevnte 3 områder:

- **Medikamenter:** Nye metaanalyser tyder på at det er en effekt av statiner og at de reduserer mortalitet med nærmere 40 % (G Liu Am J Cardiol 2014;113:1198) muligens via antiinflammatoriske egenskaper. Det foregår flere studier som ser på muligheten av å øke nivået av cGMP. En annen pågående studie bruker isosorbid dinitrate (NEAT-HFpEF) og en annen LCZ696, en kombinert ARB og neprilizyn-hemmer (PARAGON- HF); dvs. samme medikament som nylig viste en 20 % reduksjon av dødelighet ved HFrEF (PARADIGM-studien).
- **Devices:** Siden HFpEF karakteriseres av høye fyllingstrykk er det spekulert på om reduksjon av trykket kunne være gunstig. Studien L-to-R ser på en *device* som implanteres mellom høyre og venstre atrium med tanke på trykkutjevning. Studier er også på gang for å se på baroreseptor-stimulering som i prinsippet endrer/normaliserer autonom balanse ved å redusere sympatisk nerveaktivitet og øke parasympatisk aktivitet.
- **Hemodynamisk monitorering:** De fleste studier med hemodynamisk hjemmemonitorering har vært utført hos pasienter med HFrEF, men i CHAMPION-studien med en trykksensor plassert i arteria pulmonalis var det også inkludert en populasjon med HFpEF. Denne sensoren gir opplysninger om trykkforholdene, og det er en god korrelasjon mellom økning av trykket og innleggelseser for akutt hjertesvikt. Gruppen med HFpEF hadde en vel så god effekt som dem med HFrEF, og ved tegn på økende trykk kunne pasientene tas hånd om på et tidligere tidspunkt, og man kunne justere medikasjon, vesentlig bruken av diuretika.

Clinical Science: Special reports

The prospective comparison of angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) trial. Presentert av John McMurray.

PARADIGM- studien ble første gang presentert på ESC-kongressen tidligere i høst og viste en overbevisende reduksjon

av det primære endepunkt kardiovaskulær død eller hospitalisering for forverret hjertesvikt på 20 % med LCZ696 (kombinert ARB og neprilizyn-hemmer) vs. enalapril. Totaldød ble redusert med 16 %. På denne kongressen ble det lagt frem flere data, alle spesifisert i protokollen. Sammenlignet med enalapril fant man at LCZ696 reduserte behovet for intensivert hjertesviktbehandling med 16 %, antall akuttbesøk på legevakt med 34 %, antall hospitaliseringer for forverret hjertesvikt med 21 %, innleggelser i overvåkingsavdelinger med 18 %, behov for inotrope medikamenter med 31 % og implantasjoner av *device* (ICD og CRT) med 22%. Bedret funksjonell status uttrykt som lavere NYHA-klasse ble også observert. Når vi også vet at bivirkningsprofil er gunstig med reduksjon av utvikling av nyresvikt og færre med hyperkalemi, er det mye som taler for at dette medikamentet vil erstatte ACE-hemmere og ARB i rutinebehandling av pasienter med systolisk hjertesvikt. Det vil imidlertid gå enda en stund før medikamentet er på markedet.

PreSERVE-AMI: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of intracoronary infusion of autologous CD34+ cells in patients with left ventricular dysfunction post STEMI. Presentert av Arshed A Quyyumi.

Studier med infusjon av stamceller har vært forsøkt i flere studier, bl.a. på Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og Ullevål (ASTAMI-studien). Nå ble det presentert en ny relativt liten studie hos 160 pasienter med STEMI og holdepunkt for venstre ventrikkel dysfunksjon med EF < 48 %, < 4 dager etter infarkt og NYHA-klasse I-III. Benmarsaspirasjon ble utført hos alle, og de ble randomisert til behandling med CD34+-celler eller placebo som ble injisert distalt for det stentede område. Det primære endepunkt var større alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), og et sekundært endepunkt var endring av EF etter 6 måneder. Studien viste ingen signifikant forskjell i MACE eller endring av EF (4,1 vs. 4,9 % i aktiv vs. placebogruppe). Det var imidlertid en forskjell i død (0 % vs. 3,6 %). Studien hadde en strikt metodologi, men den var liten og ikke designet som en

mortalitetsstudie. Det vi virkelig trenger nå, er en større randomisert endepunktsstudie.

Ventricular functional response to spinal cord stimulation for advanced heart failure: Primary results of the randomized Defeat-HF trial. Presentert av Douglas Zipe.

På ESC-kongressen i Barcelona i 2014 ble det presentert to studier med vagus-stimulering, NECTAR og Anthem. I NECTAR ble pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse II og EF < 35 % randomisert til vagus-stimulering eller ikke (alle fikk implantert stimulator, og etter 6 måneder fikk alle stimulering). Studien viste ingen signifikant effekt på remodelleringsparametre. Studien Anthem var en prospektiv åpen studie for å sammenligne stimulering av henholdsvis høyre eller venstre vagusnerve. Responsen på stimulering på de to sidene var ikke forskjellig, og i tillegg så man en moderat effekt på remodelleringsparametre (volum og EF). Mens disse to studiene stimulerte vagus med stimulator implantert på halsen, er det visse holdepunkter fra dyrestudier og observasjonsstudier på mennesker at stimulering av ryggmarg også har en gunstig effekt på autonom balanse. I Defeat-HF-studien fikk 66 pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse III, EF < 35 %, QRS < 120ms og venstre ventrikkels diastolisk diameter 55-80 mm implantert en stimulator i ryggmargen i nivå Th 2-12. De ble så randomisert 3:2 til stimulering eller ikke i 6 måneder. Etter 6 måneder ble alle stimulert. Det primære endepunkt var endring av venstre ventrikkels slagvolum-indeks etter 6 måneder. Studien viste ingen effekt av stimulering på verken det primære endepunkt eller en rekke sekundære endepunkt (EF, BNP, NYHA-klasse, VO2 maksimum eller livskvalitet). Konseptet med vagus-stimulering har således vært «lovende» i åpne studier, mens effekten ikke har kunnet bli reproduisert i randomiserte studier. Hvorvidt konseptet ikke holder eller hvorvidt en annen stimuleringsprotokoll vil gi andre resultater, gjenstår å vise i større studie. En større studie der over 600 pasienter er planlagt inkludert, er startet.

Efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl-LVR in the treatment of advanced heart failure patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy: Results of the

AUGMENT- HF multicenter randomized controlled trial. Presentert av Douglas Mann.

Ifølge LaPlaces lov øker ventrikkelenes veggspenning med økende radius og avtar med tykkelsen. Pasienter med systolisk hjertesvikt med store ventrikler har således øket veggspenning og derigjennom øket afterload. Flere behandlingsprinsipper prøver å redusere denne gjennom tiltak for å redusere volumet. En alternativ måte å redusere veggspenning, som ble testet i denne studien, er å øke veggtykkelsen. Dette ble oppnådd ved å injisere algisylhydrogel midtventrikulært flere steder i venstre ventrikkel. 78 pasienter med systolisk hjertesvikt, EF < 35 %, VO2 maksimum 9,0-14,4 ml/kg/min og endediastolisk indekstert diameter på 30-40 mm ble randomisert til injeksjon av algisyl-LVR eller optimal medisinsk behandling. Det primære endepunkt var endring av VO2 maksimum. Studien viste en endring av VO2 maksimum på 0,5 og 0,8 ml/kg /min etter 3 og 6 måneder i aktiv gruppe, med en reduksjon på 0,2 ml/kg/min i kontrollarm, dvs. en forskjell på 1 ml/kg/min etter 6 måneder (p=0,014). Det ble ikke lagt frem andre data som kunne støtte hypotesen om en positiv effekt som ekkokardiografidata eller BNP. Det er derfor ikke mulig å konkludere på nåværende tidspunkt om dette har noe for seg, og den lille forskjellen i VO2 maksimum kan være tilfeldig og ha sammenheng med studiens design.

Regional analysis of treatment of preserved cardiac function heart failure with and aldosterone antagonist (TOPCAT). Presentert av Marc Pfeffer.

I TOPCAT-studien ble 3445 pasienter fra 6 land (USA, Canada, Brasil, Argentina, Russland og Georgia) med symptomatisk hjertesvikt, alder > 50 år, EF > 45 % og som enten hadde vært hospitalisert siste år for hjertesvikt eller hadde forøket BNP eller NT-proBNP randomisert til behandling med spironolakton eller placebo. Det primære endepunkt som var kardiovaskulær død, hospitalisering for hjertesvikt eller gjenoppliving etter plutselig død ble numerisk redusert, men ikke signifikant: HR 0,89 (95 % KI 0,77-1,04). Det var imidlertid slående regionale forskjeller. Pasienter inkludert fra USA, Canada, Argentina og Brasil (UCAB) hadde

f.eks. en langt høyere forekomst av død i placebogruppen på 12,6 per 100 pasientår sammenlignet med pasienter fra Russland og Georgia (RG) på 2,3 per 100 pasientår. Tilsvarende var det relativt sett langt flere hendelser i UCAB enn RG: kardiovaskulær mortalitet 12,6 v 6,7 %, totaldødelighet 21,8 vs. 8,4 % og hospitaliseringer for hjertesvikt 22,6 vs. 3,0 %. I UCAB, der de fleste som ble inkludert hadde øket BNP/NT-proBNP, så man en signifikant effekt av spironolaktone på det primære endepunkt med 35 % (HR på 0,65, 95 % KI 0,49-0,87, p=0,003),

mens det ikke var forskjell hos dem som ble inkludert pga. innleggelse for hjertesvikt. Man så også ulik respons på behandling med flere med hyperkalemi (kalium >5,5 mmol/l), hypokalemi (kalium <3,5 mmol/l), økning av kreatinin, og blodtryksrespons. Man skal selvsagt være forsiktig med å trekke konklusjoner ut fra subanalyser, men forskjellene var såpass slående at nok mange vil nok sette pasienter med HFpEF på aldosteronblokkere, spesielt dersom det det foreligger øket BNP/NT-proBNP.

FREMSKRITT INNENFOR EKKOKARDIOGRAFI

Ida Skrinde Leren, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Sesjonen ble innledet av Karima Addetia fra University of Chicago Medical Center i USA som snakket om vurdering av venstre atrium og ventrikkell ved hjelp av 2D- og 3D-ekkokardiografi. Hun fokuserte på måling av volum og hvordan både areal-lengde metoden og Simpsons biplan-metode i 2D har utfordringer med geometriske antagelser og skalking av ventrikkelen eller atriet ved undersøkelsen med påfølgende underestimering av volum. Hun påpekte også at venstre atrium og ventrikkell har ulike akser og dermed ikke vil være fremstilt optimalt for volummåling i det samme planet. Med 3D-undersøkelser unngår man problemer med skalking og geometriske antagelser, men tracing av myokard er en stadig utfordring. Også med denne metoden tenderer man til å underestimere volumer sammenliknet med MR. 3D-ekkokardiografi-baserte volumer korrelerer imidlertid bedre med MR-funn enn 2D-baserte volumer. Nye retningslinjer vil inkludere referanseverdier for volumer målt med 3D-ekkokardiografi. Addetia konkluderte med at 2D-ekkokardiografi fortsatt er den beste metoden for å vurdere venstre ventrikkelfunksjon, men at 3D-ekkokardiografi gir bedre muligheter til å

vurdere volum og form. Avslutningsvis gikk hun kjapt inn på nye bildefusjonsteknikker der man har mulighet til å sette sammen resultater fra flere undersøkelsesmodaliteter og på den måten direkte sammenstille funn fra MR, ekko, CT, angiografi etc. Dette gir unike muligheter til å se på sammenhenger mellom anatomi og funksjon.

Tomoko Ishizu fra University of Tsukuba i Japan fulgte opp med et foredrag om 2D- og 3D-ekkokardiografi som utgangspunkt for *strain*-analyser. Han innledet med å snakke om 2D-*strain* og hvordan dette er et sensitivt mål på redusert systolisk funksjon. 2D-*strain* kan måles i tre retninger; longitudinell, circumferensiell og radiell. Ved transmural sykdom vil *strain* i alle retninger være affisert, mens ved subendokardielle sykdomsprosesser vil typisk circumferensiell *strain* være bevart, mens longitudinell *strain* er redusert. Han eksemplifiserte dette med hypertensjon, der longitudinell *strain* typisk er redusert, noe som også er vist å korrelere med subendokardiell fibrose. 3D-*strain* gir nye muligheter fordi man da også kan følge *speckles* bevegelser ut av det aktuelle 2D-planet, og man snakker da om *area strain*. Denne metoden har vist bra reproducerbarhet. Dette danner også

grunnlaget for såkalt *activation imaging* der man får en 3D-fremstilling av venstre ventrikkel, og fargekoding angir hvilket område som har senest mekanisk aktivering. Dette er en måte å visualisere dyssynkroni på og kan blant annet brukes til å følge opp pasienter som får CRT-behandling. Gruppen til Ishizu jobber også med å videreutvikle denne metoden for å kunne vurdere høyre ventrikkels aktivering på samme måte.

Hugo Moreno Velazquez fra ABC Hospital i Mexico snakket om utfordringene ved ekkofremstilling av høyre ventrikkel. Han fokuserte på at tradisjonelle mål som høyre ventrikkels basale diameter, høyre ventrikkels FAC (*fractional area change*), og TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) alle er gode parametre for høyre ventrikkels funksjon, og er korrelert med redusert overlevelse dersom de er patologiske. *Strain*-analyser av høyre ventrikkel er mindre validert, men er også vist å være relatert til overlevelse. 3D-fremstilling av høyre ventrikkel gir en helt annen kunnskap om geometri, da man får fremstilt hele konturen. Dette gir også mulighet til å måle høyre ventrikkels EF ved ekkokardiografi.

Jun Kwan fra Inha University Hospital i Sør-Korea holdt foredrag om hvilke muligheter og utfordringer som følger med 2D- og 3D-ekkokardiografi i vurdering av klaffesykdom. Kort oppsummert er det vanskelig å bedømme hvilket klaffesegl som er affisert med 2D-ekkokardiografi. 3D-ekkokardiografi er mindre operatørvhenging mht. fremstillingen av klaffene og gir informasjon om hvilket klaffesegl som er affisert, men gir ikke informasjon om koaptasjon av seglene. Videre presenterte han muligheten for å bruke en metode som kalles multiplanar reconstructive mode (MPR), der man kan bruke 3D-bildene som veiledning for å bestemme hvor man legger et bestemt 2D-plan. På den måten kan man få informasjon både om hvilket segl som er affisert og om koaptasjon.

Thor Edvardsen fra Oslo universitetssykehus innledet sesjonen «Current and evolving applications of myocardial strain: an update». *Strain*-analyser har vært i bruk siden 1998 og er et sensitivt mål for systolisk myokardfunksjon. *Speckle tracking strain* har etter hvert blitt den foretrukne metoden, mye fordi den har høy reproduserbarhet og

er vinkel-uavhengig mht. ekkokardiografi-opptaket. Videre gir *strain*-analyser mulighet for vurdering av både global og regional myokardfunksjon. Edvardsen trakk fram fire kliniske problemstillinger der *strain* er spesielt relevant: Ved hjerteinfarkt, hypertrofisk kardiomyopati, hjertesvikt og i vurdering av kardiotosistet ved kjemoterapi. Ved hjerteinfarkt viser typiske *strain*-kurver tidlig systolisk strekk, redusert amplitude og post-systolisk forkorting. Disse kjennetegnene kan være med på å sannsynliggjøre at en pasient med NSTEMI har en okkludert koronararterie og dermed bør henvises raskt til angiografi og PCI-vurdering. Også ved hypertrofisk kardiomyopati kan man ved å måle global longitudinell *strain* identifisere tidlig sykdom. Det er også vist at *strain*-verdier er redusert ved både interstiell fibrose og erstatningsfibrose. Til sammenlikning er det først og fremst erstatningsfibrose som fremstilles ved MR. Ved hjertesvikt vet man at pasienter med EF under 35 % har dårlig prognose, men over denne terskelen har EF liten prognostisk verdi. I denne pasientgruppen er det vist at ved å legge til vurdering av global longitudinell *strain* får man bedre prognostisk informasjon. Marwick og kollegaer viste i 2009 at global longitudinell *strain* var den beste prediktoren for total dødelighet blant hjertesviktpasienter (1). Risikostratifisering mht. arytmier i postinfarkt-pasienter er fortsatt en utfordring, og det er vanskelig å bestemme hvilke pasienter som bør få en ICD. Haugaa og kollegaer har vist i flere arbeider at mekanisk dispersjon, et mål for inhomogen kontraksjon, kan predikere arytmier i denne pasientgruppen (2,3).

Det har kommet nye retningslinjer for vurdering av kardiotosistet ved kjemoterapi. Fall i global longitudinell *strain* er inkludert som et mål på redusert myokardfunksjon. Dette har vist å være et pålitelig tegn på kardiotosistet og fanger opp redusert systolisk funksjon før EF faller.

Referanser

1. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64.

2. Haugaa KH, Smedsrud MK, Steen T et al. Mechanical dispersion assessed by myocardial strain in patients after myocardial infarction for risk prediction of ventricular arrhythmia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:247-56.

3. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:841-50.

KOLESTEROLBEHANDLING – NYTT PÅ AHA-KONGRESSEN

Martin Prøven Bogsrud, Nasjonal kompetansetjeneste for barn og voksne med familiær hyperkolesterolemi og andre arvelige dyslipidemier, Oslo universitetssykehus og Kjetil Retterstøl, Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo og Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus

IMPROVE-IT – «even lower even better»

Resultatene fra IMPROVE-IT-studien ble omsider klare til AHA-kongressen i Chicago (1). Databasen ble lukket i slutten av september, og resultatet ble overlevert til «investigators» i begynnelsen av oktober. Den korte oppsummeringen som gis her er naturligvis ikke fyllestgjørende for denne viktige studien, og når artikkelen publiseres, bør den leses i sin helhet av alle lipidinteresserte kolleger. Studien bidro med viktig ny kunnskap, spesielt på to områder:

- 1) Studere hypotesen «even lower- even better» ved å påvise effekt på harde endepunkter av å redusere LDL-kolesterol fra et nivå man på forhånd mente var helt optimalt og lavt, 1,8 mmol/l, til et enda lavere nivå på 1,4 mmol/l.
- 2) Studere om reduksjon av LDL-kolesterol med et medikament som ikke er statin (i dette tilfellet ezetimib), har effekt på harde endepunkter.

På forhånd var det stor spenning knyttet til resultatene. Det er ikke til å legge skjul på at mange faktisk var meget tvilende til om studien ville slå til på det primære endepunktet som var det kombinert antall hendelser av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, ustabil angina, koronar revaskularisering og slag. Mer enn 18 000 pasienter var randomisert til to grupper som fikk enten monoterapi

(simvastatin 40 mg) eller kombinasjonsterapi (simvastatin 40 mg + ezetimib 10 mg). Pasienter som ikke kom lavere i LDL-nivå enn 2,1 mmol/l ble titrert opp til 80 mg simvastatin. 27 % av dem som var i simvastatin monoterapi-gruppen ble opptitrert til 80 mg mot 6 % av pasientene i kombinasjonsterapi ezetimib/simvastatin-gruppen. Studien var endepunktdrevet, dvs. at det på forhånd var bestemt at den skulle pågå til det totale antall kardiovaskulære hendelser var 5250 akkumulert i løpet av studien. Siden det tilkom færre hendelser per år enn antatt tok studien lenger tid å gjennomføre enn opprinnelig planlagt. Median oppfølgingstid var 6 år.

Resultatet fra studien viste at gruppen som fikk kombinasjonsterapi hadde 170 færre endepunkter (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, ustabil angina, koronar revaskularisering og slag) enn gruppen som fikk monoterapi, henholdsvis 2572 (32,7 %) vs. 2742 (34,7 %), $p = 0,016$. «Number needed to treat» for å hindre en hendelse ble beregnet til 50 for hele studieperioden.

Styrkeberegningene som lå til grunn for denne studien, var basert på resultater fra en rekke tidligere statinstudier der det er laget en regresjonslinje mellom reduksjon i LDL-kolesterol og reduksjon i antall kardiovaskulære hendelser. Beregningene fra IMPROVE-IT-studien la seg på denne regresjonslinjen (2).

I tillegg til viktig dokumentasjon av effekten av det å senke LDL-kolesterol enda lavere og effekten av ezetimib som kolesterolsenkende medikament, så bekreftet også studien sikkerheten til ezetimib som tidligere har blitt utsatt for beskyldninger om økt kreftforekomst (3). Studien viste ingen signifikante forskjeller i kreftforekomst eller andre bivirkninger mellom de to gruppene.

Vil denne studien påvirke klinisk praksis? Ezetimib er nå dokumentert på harde endepunkter og er like effektiv per mmol reduksjon i LDL-kolesterol som statiner. Det betyr at de 23 962 pasientene i Norge som fikk foreskrevet ezetimib i 2013 kan fortsette med dette (4), i trygg forvisning om at det faktisk reduserer forekomsten av hjerte- og karsykdom. Bør behandlingsmålet ved sekundærprofylakse i framtiden presses ytterligere ned mot 1,4 mmol/l? Det er for tidlig å konkludere med dette nå, resultatene må fordøyes i det vitenskapelige og kliniske miljø, og de må vektes opp mot allerede eksisterende utfordringer i å nå det nåværende behandlingsmålet 1,8 mmol/l. IMPROVE-IT-studien inkluderte pasienter som nylig hadde gjennomgått en akutt koronar hendelse. Er resultatene generaliserbare til andre aldersgrupper og andre pasientkategorier, for eksempel i primærprofylakse? Kan man formode at ezetimib også vil virke på harde endepunkter om man reduserer et høyere kolesterolnivå, f.eks. ved å redusere fra LDL-kolesterol 3,0 til 2,5 mmol/l? Studien har på mange måter bekreftet kolesterolhypotesen; reduksjonen i LDL-kolesterol er årsaken til at både statiner og ezetimib virker anti-aterosklerotisk. Siden arteriosklerose vanligvis er en universell og tilgrunnleggende prosess er det fra et biologisk ståsted tunge argumenter for å kunne generalisere resultatene fra IMPROVE-IT-studien på bred basis.

Behandlingsmål og PCSK9 – paradigmeskift i kolesterolbehandling?

Det kom ingen nye retningslinjer for lipidbehandling i år. I Norge (og Europa) gjelder da fortsatt den europeiske konsensusuttalelsen fra 2013 (5), som kort oppsummert anbefaler behandlingsmål for LDL-kolesterol til < 1,8 mmol/l ved sekundærprofylakse

(inkludert «primærprofylakse»-personer med diabetes og personer som har gått med ubehandlet familiær hyperkolesterolemi til over 40-års alder). Ved primærprofylakse anbefales totalkolesterol <4,5 mmol/l og LDL-kolesterol <2,5 mmol/l.

IMPROVE-IT-studien indikerer at behandlingsmål bør senkes ytterligere. Fram til nå har diskusjon rundt slik optimalt LDL-kolesterolnivå kunne framstå noe teoretisk da mange pasienter er langt unna å kunne nå slike behandlingsmål med eksisterende behandlingsmuligheter (selv inkludert ezetimib).

I 2003 ble det oppdaget at familiær hyperkolesterolemi, som vanligvis (95 %) skyldes en genfeil i LDL-reseptoren, også kan skyldes en feil i genet som koder for proteinet PCSK9 (6). PCSK9-proteinet binder og fører til degradering av LDL-reseptoren. «Gain-of-function»-mutasjoner i PCSK9-genet fører til økt nivå av PCSK9-proteinet, økt degradering av LDL-reseptoren, redusert LDL-kolesterolopptak i lever og dermed familiær hyperkolesterolemi. «Loss-of-function»-mutasjoner derimot fører til redusert degradering av LDL-reseptoren med økt LDL-kolesterol opptak i lever og dermed lavere LDL-kolesterol. Heldige bærere av denne type loss-of-function mutasjoner er vist å ha 88 % redusert livsrisiko for hjertesykdom (fram til 70 års alder) (7). Monoklonale antistoff mot PCSK9-proteinet («PCSK9-hemmere») som gis som subkutane injeksjoner hver 2.-4. uke, er nå de nye supermedikamentene i kolesterolsenkende behandling, og det antas at de første vil bli tilgjengelig i Norge allerede fra 2015. Det er flere ulike PCSK9-hemmere på vei, og alle senker LDL-kolesterol med omtrent 50 % ekstra på toppen av statinbehandling. 80 % av pasientene som har blitt behandlet med PCSK9-hemmer i kombinasjon med et statin, oppnådde behandlingsmål med LDL-kolesterol lavere enn 1,8 mmol/l i en studie (8). Store endepunktstudier med over 20 000 deltakere pågår og var opprinnelig planlagt ferdige i 2018, men nå er imidlertid antall inkluderte pasienter i økt ytterligere for å få resultatene enda raskere.

Blir dette et paradigmeskift i kolesterolsenkende behandling? Det kommer stadig mer dokumentasjon for at det er den totale kolesterolbelastningen over hele ens

levetid som teller (5). Derfor argumenterer man for at ved tidlig oppstart av lipid-senkende behandling så kan man godta noe høyere verdier enn der hvor behandling kommer seint i gang. Kan man tenke motsatt i framtiden - behandling med PCSK9-hemmere til svært lave kolesterolverdier i en tidsbegrenset periode (f.eks. 10 år), og deretter er man beskyttet mot framtidig hjertesykdom selv uten behandling? Langtidsoppfølging av WOSCOPS-studien ble også presentert på AHA-kongressen (se under) og viser at noen få år med effektiv kolesterolsenkende behandling gir effekt på forekomst av hjerte- og karsykdom også i svært mange år etter at behandlingen er seponert. Dette vet vi ikke ennå. Men der er klart at PCSK9-hemmere vil representere et paradigmeskift for dem som per i dag ikke når behandlingsmål. Selv om disse nye medikamentene er svært lovende, så blir prisen det store spørsmålet. Dette vil ikke bli en behandling for alle, men i første omgang for de pasienter med svært høy risiko der lipidverdiene ligger godt over behandlingsmål selv med maksimal tolererbar dose statin og ezetimib.

En av studiene som ble presentert på AHA-kongressen, undersøkte PCSK9-hemmeren alirocumab hos statinintolerante pasienter (9). 361 statinintolerante (pga. muskel-skjelettbivirkninger) personer ble inkludert i studien. 25 (7 %) ble ekskludert før randomisering fordi de oppgav bivirkninger også i placebo i innkjøringsfasen. Randomisering (2:2:1) var til alirocumab-injeksjon (+ placebo-tabletter), ezetimib (+ placebo-injeksjon) eller atorvastatin (+ placebo-injeksjon) i 24 uker. Alirocumab senket LDL-kolesterol med 45 % (*intention to treat*-analyse, 52 % på-behandling-analyse) og hadde signifikant færre muskel-skjelettbivirkninger enn atorvastatin. En svært spennende observasjon var imidlertid at av disse statinintolerante som ble randomisert til atorvastatin (+ placebo injeksjon) klarte 75 % likevel å fullføre studien. Dette viser nok at symptomene ved statinintoleranse er vanskelige å skille fra hyppig forekommende kroppslige plager som forekommer i befolkningen (uten årsak), og at diagnosen statinintoleranse er en heterogen og vanskelig diagnose å stille. Objektive tester på statinintoleranse finnes foreløpig

ikke kommersielt (10;11). Et abstrakt på AHA-kongressen som undersøkte effekt av Q10 ved statin muskel- skjelettbivirkninger, selekterte reelt statinintolerante pasienter ved blindet statin og placebo overkryssings-design. Bare ca. 50 % av de på forhånd definerte statinintolerante pasientene klarte å korrekt identifisere at bivirkningene forekom i statinperioden og ikke i placeboperioden. Q10-tilskudd viste for øvrig ikke noen effekt på muskelbivirkninger.

Ettervirkningen av 6,2 års statinbehandling i WOSCOPS

Noen husker sikker den aller første statin-studien i primærprofylakse, den skotske WOSCOPS-studien (12). Kort oppsummert viste den at 6 år med pravastatin 40 mg (mot placebo) reduserte forekomsten av hjerte- og karhendelser, og det var en grensesignifikant reduksjon i total mortalitet ($p=0,051$). Etter at denne studien var ferdig fikk alle pasientene et brev om at deres primærlege ville få resultatet fra studien seks måneder senere. Dette var før studieresultatet var kjent. Da deltakerne gikk til sin primærlege, ble videre statinbehandling avhengig av legens skjønn. Det endte opp med at ca. 30 % i hver gruppe fikk statin (hovedsakelig simvastatin som da var på markedet allerede). Det var altså ingen kontroll av deltakerne, men likevel endte det tilfeldigvis med nær lik bruk av statiner i den tidligere placebo- og intervensjonsgruppen. 20 år etter at WOSCOPS ble avsluttet finner man nå redusert totalmortalitet i behandlingsgruppen. En sannsynlig forklaring på dette er at arterioskleroseprosessen ble bremsert i pravastatingruppen i de 6 årene behandlingen varte. Det kan tenkes at det er sporene av denne oppbremsingen i arteriosklerosen som er synlig 20 år senere. Dette er spennende resultater. Dersom 4S-gruppen vil gjøre en tilsvarende studie, vil 4S-kohorten kunne karakteriseres langt mer presist enn i WOSCOPS-studien grunnet de overlegne sentrale helseregistrene i de nordiske landene.

Østrogen og hormonsubstitusjonsterapi (HRT)

Østrogen kan virke positivt på friskt endotel med østrogenreseptorer. Dette, kombinert med det faktum at kvinner får økt LDL-kolesterol og redusert HDL-kolesterol etter menopausen, gjorde at mange på 1990-tallet trodde at østrogentilskudd i forbindelse med menopause kunne være gunstig for å forebygge hjerte- og karsykdom. Så kom den store Woman Health Initiativ (WHI)-studien i 2002 som viste at østrogentilskudd ga økt kardiovaskulær risiko (13), og bruken av østrogen ble da kraftig redusert. I Chicago ble kardiovaskulær risiko ved bruk av østrogentilskudd diskutert blant annet basert på resultater fra «Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol» (ELITE)-studien og «the Kronos Early Estrogen Prevention Study» (KEPPS)-studien. I ELITE studerte man effekten av oral 17 β - α -estradiol (østrogen) på utviklingen av tidlig (subklinisk) arteriosklerose og kognitiv svikt hos 643 friske postmenopausale kvinner. Den viste at kvinner som startet østrogen tidlig (gjennomsnitt 3,4 år etter menopause) hadde en 50 % reduksjon i progresjon av arteriosklerose målt ved carotis intima-media-tykkelse sammenlignet med placebo etter 6 år. KEPPS-studien var en dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie av 727 kvinner over fire år. Transdermal hormonbehandling eller placebo ble startet senest 36 måneder etter kvinnenes siste normal menstruasjon. Man fant der en gunstig effekt på fastende blodsukker og biomarkører for insulinresistens. Det er nå også utført metaanalyser på flere slike randomiserte kliniske undersøkelser som understøtter betydningen av oppstartstidspunktet av HRT-behandling i forhold til menopausen, og etter hvert har det modnet seg en såkalt «timing hypothesis». Det overraskende er at dette også understøttes ved subanalyser av WHI-studien i etterkant, der ser man at HRT gir en 26 % økt risiko hos 70-79 år gamle kvinner, mens i 50-59 år gamle kvinner fant man en 10 % redusert totalmortalitet i HRT-gruppen versus placebo. «Timing hypothesis» handler om at endotelet har østrogenreseptorer som kan frigjøre NO de

første årene etter menopause, men at østrogenreseptorene etterhvert forsvinner, samt at stive arteriosklerotiske kar mister de vasodilatoriske egenskapene. På AHA-kongressen i Chicago ble ulike aspekter av WHI diskutert og etterfølgende studier. Det virket å være en ganske utbredt enighet om at det nå var på tide å revurdere HRT i forhold til hjerte-karssykdom. Indikasjon for østrogen etter menopause er lindring av symptomene av menopausale plager, men slik vi trodde i 1990-årene, er det sannsynligvis også andre fordeler dersom gitt riktig og til rett tid.

Nasjonal kompetansetjeneste for lipider

Ikke nytt fra AHA-kongressen, men like før: 1. september 2014 ble den nye «*Nasjonal kompetansetjeneste for barn og voksne med familær hyperkolesterolemi og andre arvelige dyslipidemier*» etablert som en egen enhet ved Oslo universitetssykehus. Kompetansetjenesten skal kort oppsummert arbeide nasjonalt for etablering av likeverdig og god diagnostikk og behandlingstilbud i hver helseregion, etablering og implementering av nasjonale retningslinjer, forskning og informasjonsspredning. Mer informasjon finnes på kompetansetjenestens nettside www.kolesterolbehandling.no

Referanser

- 1 Presentations slides Late Breaking Clinical Trials; IMPROVE-IT Trial. 18-11-2014. http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf
- 2 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- 3 Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66.
- 4 Reseptregisteret søkeside. 31-12-2013. www.reseptregisteret.no
- 5 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia

- is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a.
- 6 Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
 - 7 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
 - 8 Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
 - 9 Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, Thompson PD, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: Design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554-61.
 - 10 Skottheim IB, Bogsrud MP, Hermann M, Retterstol K, Asberg A. Atorvastatin metabolite measurements as a diagnostic tool for statin-induced myopathy. *Mol Diagn Ther* 2011;15:221-7.
 - 11 Hermann M, Bogsrud MP, Molden E, Asberg A, Mohebi BU, Ose L, et al. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:532-9.
 - 12 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 - 13 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

BIOMARKØRER

Magnus N. Lyngbakken^{1,2} og Helge Røsjø^{1,2}, ¹Medisinsk divisjon, Akershus universitetssykehus og ²K.G. Jebsen-senter for hjerteforskning, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Årets tema for Scientific Sessions var «Big Data», og dette er svært relevant for studier på biomarkører da det også innbefatter store biobanker. Dette er en satsning vi også ser i Norge med oppbygging av nasjonale registre og med Biobank Norge. I USA er det nå flere initiativ der man ønsker å integrere kliniske data med store biobanker, både basert på sykehuspopulasjoner og ved å få ulike populasjonsbaserte studier til å samarbeide. Dette arbeidet er drevet frem av behovet for store datasett for å finne genetiske sammenhenger med sykdomsutvikling, men vil også kunne gi muligheter for flotte studier på andre typer markører, inkludert protein- og RNA-markører.

Av etablerte markører var det en del arbeider på høy-sensitiv (hs) troponin-måling i ulike pasientpopulasjoner. Hs-troponin kom tidlig til Europa, og her har forskningsfronten også kommet lengst.

Det vakte interesse at fedmekirurgi hos pasienter med svær adipositas ga rask reduksjon i hs-TnI-konsentrasjon. Svenske forskere har nylig også brukt data fra egen sykehuspopulasjon til å vise at brystsmertepasienter med første hs-TnT < 5 ng/l nesten aldri utvikler hjerteinfarkt (*Journal of the American College of Cardiology* 2014). Denne forskningsgruppen viste nå at økende hs-TnT-konsentrasjon var assosiert med mortalitet hos både pasienter med koronare og non-koronare brystmerter, hvorav det siste resultat understøtter at prognostisk verdi av hs-TnT sannsynligvis ikke er koblet opp mot koronarsykdom (men trolig heller mot f.eks. myokardremodellering). En del av hs-troponin-arbeidene på møtet var ellers valideringsstudier av tidligere publiserte arbeider, som f.eks. at hs-TnT-konsentrasjon ikke påvirkes av reversibel myokardiskemi.

Det var ellers en egen sesjon om biomarkører der bruken av BNP/NT-proBNP (BNP-er) for å følge pasienter med hjertesvikt (HF) på poliklinikk ble diskutert. En enkeltcenter-studie fra Massachusetts General Hospital har nylig vist positivt resultat ved systolisk HF (HFrEF), og Duke Clinical Research Institute leder nå en multisenterstudie der man tester prinsippet med NT-proBNP-veiledet behandling vs. standardbehandling ved HFrEF (GUIDE-IT Study; metodeartikkel publisert i *JACC Heart Failure* i 2014). Rasjoanlet for studien er at stigning i BNP-er er assosiert med sykehusinnleggelse og død, mens stabile konsentrasjoner er assosiert med god HF-kontroll. Prinsippet har vært testet i ulike polikliniske HF-kohorter tidligere med variabelt resultat, men litteraturen støtter at pasienter med HFrEF kan profitere på BNP/NT-proBNP-veiledet terapi. Dette blir nå undersøkt i en multisenterstudie med tilstrekkelig statistisk styrke til å avklare om strategien har potensiale i klinisk praksis. I den samme sesjonen ble troponin diskutert som risikomarkører ved akutt HF, og fallende troponinkonsentrasjon er vist å angi respons på diuretikabe-

handling og være assosiert med en gunstig prognose. Det ble også gitt anbefaling om seriemålinger av BNP-er under innleggelse, men siden det ikke foreligger studier der dette er ordentlig undersøkt (randomisering til seriemåling vs. standardbehandling), er evidensgrunnet for denne anbefalingen lavt. Legens tolkning og sammenstilling av biomarkørkonsentrasjon med annen informasjon ble også understreket.

Det var også arbeider som pekte på andre substanser for å skaffe tilleggsinformasjon til etablerte risikofaktorer ved HF. GDF-15, ST2 og galactin-3 er mest undersøkt, men det var også arbeider på secretoneurin (*Journal of the American College of Cardiology* 2014) og mikro-RNA-markører. Utfordringen med normalisering av sirkulerende mikro-RNA ble diskutert, og det foregår en FP7-støttet studie der normalisering av sirkulerende mikro-RNA er en arbeidspakke. Imaging-faktorer er også biomarkører, og det var en interessant sesjon med diskusjon rundt T1-vekting ved hjerte-MR som mål på fibrose.

INVASIV KARDIOLOGI

Dennis W. T. Nilsen, Kardiologisk avdeling, Stavanger Universitetssjukehus

Prehospital STEMI-logistikk

Lifeline STEMI Accelerator Study

Nåværende retningslinjer i USA anbefaler regionale planløsninger for STEMI-behandling. Mens «door-to-device»-tid har bedret seg betydelig, er det fortsatt et forbedringspotensiale i forhold til «first medical contact (FMC)-to-device»-tid. Den aktuelle studien omfattet 16 byregioner med 171 PCI-sentra og > 200 non-PCI-sentra og 1253 medisinske nødmeldesentraler. PCI-sykehusene benyttet samme database, tilsvarende STEMI-protokoller og en tilsvarende interhospital-overflyttingsprotokoll. Kvartalsrapporteringen var blindet. Det primære endepunktet bestod av «contact-

to-device time», «door-to-device» og «door in-to-door out»-tid ved non-PCI-sykehus. Oppfølgingstiden var 1 år basert på 3538 STEMI-pasienter. Av disse ble 2727 pasienter kjørt direkte til et PCI-senter og 811 ble overført via et non-PCI-senter. Alderen var 61 år, 30 % var kvinner og 7,7 % presenterte med kardiogent sjokk. I førstnevnte gruppe var median «FMC-to-device»-tid 85 minutter vs. 132 minutter for innleggelser via non-PCI-sykehus, med 63 minutter «door in-to-door out»-tid. Koordineringen via de medisinske nødsentralene resulterte i forbedret prognose. Resultatene er gjengitt som forholdet mellom «Emergency Department time» og «in-hospital»mortalitet; ≤30 minutter = 3,6 %, 30-45 minutter = 7,0 %, >45 minutter = 10,8 %, $p < 0,001$.

Konklusjon: Koordinerende medisinske nødsentraler reduserer kontakt-til-device-tid ved primær PCI.

Nye medikamentavgivende stenter med bioabsorberbar polymer

EVOLVE II-studien er en multisenter (125 sentra), multinasjonal (global/19 land), prospektiv, randomisert studie av en ny bioabsorberbar polymer-dekket, everolimus-avgivende koronar stent med platinum/krom-plattform (Synergy fra Boston Scientific) hvor medikamentet avgis og polymeren absorberes i sin helhet i løpet av 4 måneder. 1684 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til enten Synergy eller til en konvensjonell medikamentavgivende stent (Promus fra Boston Scientific) i perioden november 2012 til august 2013. Gjennomsnittsalder var 63,7 år, 28,4 % var kvinner, 30,9 % hadde medikamentelt behandlet diabetes mellitus og 34,4 % presenterte med ustabil angina pectoris. Gjennomsnittelig kardiameter og lesjonslengde var henholdsvis 2,6 og 13,9 mm. Pasientene skulle ha inntil 3 behandlingsskrevende lesjoner i 1-2 koronar- kar. Det primære endepunktet var «target lesion failure (TLF)» ved 12 måneder med hjertedød, hjerteinfarkt eller behov for revaskularisering. TLF ved 12 måneder lå på 6,5 % i Synergy-gruppen og på 6,7 % i Promus-gruppen.

Konklusjon: Synergy var like effektiv og non-inferior sammenlignet med Promus ($p=0,0005$) målt som TLF ved ett års oppfølging.

BASKET PROVE II-studien (BAseL Stent Kosten-Effektivitäts Trial-PROspective Validation Examination II) har sett på langtidseffekter og sikkerhet av biodegraderbart polymer i biolimus-avgivende stenter (BP-DES) versus vanligere DES og BMS.

2291 pasienter med akutt eller stabil koronarsykdom og behov for stenter $\geq 3,0$ mm diameter ble randomisert til enten BP-DES (Nobori, Terumo) eller vanlig DES (andregenerasjons everolimusavgivende stent, Xience Prime, Abbott Vascular) eller til en tynn-struttet, biokompatibel silikonkarbid-kledd metallstent (BMS, ProKinetik, Biotronik) i forholdet 1:1:1 ved åtte europeiske sentra (i Sveits, Østerrike, Tyskland

og Danmark) i perioden april 2010 til mai 2012. Pasienter med medikamentstenter og pasienter med et akutt koronarsyndrom ble dekket med acetylsalisylsyre (ASA) og prasugrel i 12 måneder, mens dobbel platehemmerterapi ble gitt i 4 uker til elektive BMS pasienter. Det primære endepunktet bestod av kombinasjonen av hjertedød, hjerteinfarkt og TVR («target vessel revascularization») etter 2 år. Det kombinerte sekundære endepunktet bestod av VLST («very late stent thrombosis»), hjerteinfarkt og hjertedød og ble evaluert ved både 1 år og 2 år.

Den kumulative insidensen av det primære endepunktet var 7,6 % for BP-DES, 6,8 % for DES og 12,7 % for BMS. Den biodegraderbare DES var non-inferior i forhold til den konvensjonelle DES med en predefinert «intention-to treat» risikomargin på 3,8 %, $p = 0,042$, og overlegen i forhold til den vanlige stålstenten, $p = 0,0011$. Det var ingen forskjell i det sekundære endepunktet mellom de tre gruppene, spesielt ikke i forhold til VLST >1 år.

Konklusjon: Denne studien ga ingen holdepunkter for at polymer fremmer forekomsten av sene stenttromboser.

Kommentarer til EVOLVE II og BASKET II ved professor Roxana Mehran, Icahn School of Medicine at Mount Sinai:

Både Synergy og Nobori er medkamentavgivende andre generasjonsstenter med bioabsorberbar polymer. Polymeren har ingen funksjon etter medikamentavgivelsen. Den hemmer reendotelialiseringen og vil derved kunne øke forekomsten av sen stenttrombose med behov for langtidsbehandling med dobbelt platehemmer. Polymeren vil også kunne forårsake lokal kronisk hypersensitivitet og utvikling av neoaterosklerose.

Synergy og Nobori var begge overlegne i forhold til rene metallstenter (BMS). Sikkerheten var tilsvarende for samtlige stenttyper.

BASKET PROVE

Styrke: Ny generasjons stentteknologi, «real-world» «all-comer» populasjon, mer potent P2Y12-hemmer, 2 års oppfølging.

Begrensninger: Inkonsistente funn mellom «intention-to-treat»- og «per protocol»-analyse. Forskjellig varighet

av dobbel platehemmerbehandling. Svak statistisk styrke. Forekomsten av blødninger ikke rapportert.

EVOLVE II:

Styrke: Adekvat pasientantall, god design. Ny generasjons teknologi, «real-world», «all-comer»-populasjon, få eksklusjoner. Generaliserbare resultater.

Begrensninger: Lav hendelsesrate, ikke styrke for vurdering av sikkerhet (behov for større populasjon og lengre oppfølgings-tid). Usikkerhet i forhold til varigheten av dobbel platehemmerterapi – de fleste ble behandlet i 12 mnd.

Konklusjon: Professor Mehran etterlyser studier med større pasientpopulasjoner og lengre oppfølgingstid. Anvendelse av medikamentavgivende stenter med biodegraderbar polymer åpner dessuten for evaluering av forkortet dobbel platehemmerbehandling.

Antitrombotisk behandling etter implantasjon av medikamentavgivende stenter

DAPT (Dual Antiplatelet therapy) -studien (N Engl J Med 2014; 371:2155-2166) viser at forlenget dobbel platehemmerbehandling utover 12 og opp til 30 måneder reduserer risikoen for koronar trombose etter implantasjon av DES. DAPT er en internasjonal, randomisert, dobbel-blindet, placebo-kontrollert studie. Mellom august 2009 og juli 2011 ble det innrullet 25.682 pasienter ved 452 sentra i 11 land, og av disse fikk 22.866 pasienter en andre generasjons-DES. Etter 12 måneder på åpen dobbel platehemmerterapi ble 9961 pasienter uten alvorlige hendelser randomisert til ASA + thienopyridin (n=4783) eller til ASA + placebo (n=4716) i forholdet 1:1 og fulgt opp 30 måneder etter innsetting av stent (18 måneder etter randomisering). Det ble dessuten utført en tilleggsoppfølging 3 måneder etter avslutning av studien. Gjennomsnittsalder var 62 år, og 25 % var kvinner, 31 % var diabetikere og nærmere 38 % hadde stabil koronarsykdom. 51 % hadde minst en risikofaktor for stenttrombose i tilslutning til indeksprosedyren (26 % hadde et akutt koronar syndrom, 11% med STEMI og 12%

med trombotisk lesjon). 47 % ble behandlet med en everolimusavgivende stent, 27 % med paclitaxel-, 13 % med zotarolimus- og 11 % med sirolimusavgivende stent. 65 % ble behandlet med klopidogrel og 35 % med prasugrel. Det ble behandlet 1,3 lesjoner med gjennomsnittlig 1,5 DES (andregenerasjons-DES) per individ. Kardiameter var <3,0 mm hos 47 % av studiepopulasjonen, og gjennomsnittlig stentlengde var 28 mm. Det ko-primære effektendepunktet bestod av sikker (definite) og sannsynlig (probable) stentrombose og kompositt av død, hjerteinfarkt eller slag fra 12 til 30 måneder. I det primære sikkerhetsendepunktet inngikk opptreden av moderat og alvorlig blødning. Det ble utført en «superiority»-effektanalyse. Populasjonen ble dessuten stratifisert i henhold til geografisk region (Nord-Amerika, Europa eller Australia/New Zealand. Videre ble det utført en «non-inferiority» «safety»-analyse. Rundt 21 % i hver gruppe diskontinuerte studiemedikamentet i løpet av oppfølgingstiden.

Resultater: Raten av stenttrombose lå på 0,4 % hos pasienter på dobbel platehemning vs 1,4 % i gruppen som ble behandlet med ASA og placebo; hasardratio (HR) 0,29 [95 % konfidensintervall (KI) 0,17-0,48], p <0,001. Død, hjerteinfarkt og cerebrovaskulære hendelser lå på 4,3 % vs 5,9 %; HR 0,71 [95 % KI 0,59-0,85], p < 0,0001. Forekomsten av hjerteinfarkt ble halvert, 2,1 % vs 4,1 %; HR 0,47 [95% KI 0,37-0,61], p <0,0001. Hjerteinfarkt som ikke kunne tilskrives stenttrombose, ble registrert hos 1,8 % vs 2,9 %; HR 0,59, p <0,001, og utgjorde 55 % av behandlingseffekten. Kardial død ble registrert hos henholdsvis 0,9 % og 1,0 %. Død uavhengig av årsak ble registrert hos henholdsvis 2,0 % og 1,5 %; HR 1,36, p=0,05, og var 3 måneder etter avsluttet intervensjon henholdsvis 2,3 % og 1,8 %, p=0,04. Forekomsten av moderate og større blødninger var høyere i behandlingsgruppen enn hos pasienter på placebo, 2,5 % vs. 1,6 %; HR 1,61 [95% KI 1,21-2,16], p=0,001. Under aktiv behandling var det 11 individer som døde som følge av blødning vs. 3 dødsfall i placebogruppen. 7 vs 2 blødningsdødsfall, p=0,07, var relatert til fatale traumer i hhv. behandlings- og placebogruppe. Dødsfall som følge av cancer, ble registrert hos hhv. 31 og 14 pasi-

enter, men denne forskjellen kan skyldes en tilfeldig forfordeling av kreftsykdom på randomiseringstidspunktet.

Begrensninger: Randomisering så sent som 6 måneder etter PCI kan ha selektert lav-risiko pasienter. Tilleggsanalyser taler for at behandlingseffekten oppveier ulempene i form av blødninger.

Konklusjon: Dobbel platehemmerterapi utover 12 måneder reduserer «død, hjerteinfarkt eller slag» og stenttrombose sammenlignet med ASA/placebo, men resultatene dempes av blødningskomplikasjonene.

Subanalyse av Taxus Liberte: I DAPT ble det utført en subanalyse av 2191 pasienter behandlet med Taxus Liberte (paclitaxel). Disse pasientene ble randomisert til enten prasugrel + ASA eller til placebo + ASA. Resultatene av denne subanalysen ble presentert som Taxus Liberte Post Approval Study, publisert online i *Circulation*, 16. november 2014.

Det coprimære kombinerte endepunktet «død, hjerteinfarkt og slag» ble redusert med dobbel platehemmerterapi, 3,7 % vs 8,8 %; HR 0,41, $p < 0,001$. Forekomst av død og slag var tilsvarende i hver gruppe, og resultatet ble drevet av en betydelig redusert forekomst av hjerteinfarkt, 1,9 % vs 7,1 %; HR 0,26, $p < 0,001$. Det ko-primære endepunktet «stenttrombose» ble også redusert i denne subanalysen, 0,2 % vs 2,9 %; HR 0,06, $p < 0,001$. Hjerteinfarkt forårsaket av stenttrombose forekom hos 0 % vs 2,6 %, $p < 0,001$, og opptrådte spontant hos 1,9 % vs 4,5 %; HR 0,41, $p=0,007$. Forekomsten av hjerteinfarkt steg

etter seponering av prasugrel. Økningen av blødningskomplikasjoner var ikke statistisk signifikant hos pasienter på dobbel platehemmerbehandling, 2,4 % vs 1,7 %; HR 1.44, $p=0,23$.

ISAR-SAFE-studien er en randomisert, dobbelt blindet multisenterundersøkelse av 6 versus 12 måneders dobbel platehemmerbehandling etter medikamentavgivende stentbehandling. Hypotesen tar utgangspunkt i non-inferioritet. Pasienter ble etter 6 måneder på dobbel platehemning randomisert til enten monoterapi med ASA eller til dualterapi med 6 måneders forlengelse av klopidogrel i tillegg til ASA. Styrkeberegningen viste at man ville trenge 6000 inklusjoner for å kunne konkludere med rimelig grad av sikkerhet, men inklusjonene gikk tregt og studien ble avbrutt etter inklusjon av 4005 pasienter (etter anbefaling av Data Safety Monitoring Board). Det primære endepunktet var sammensatt og bestod av død, hjerteinfarkt, stenttrombose, hjerneslag eller store blødninger i løpet av 9 måneders oppfølging. Det kombinerte endepunktet var tilsvarende for begge behandlingsgrupper.

Konklusjon: Studieresultatene taler for at det kan være tilstrekkelig med dual platehemmerterapi i 6 måneder etter implantasjon av en andre generasjons medikamentavgivende stent. Resultatet tilsier at man om nødvendig kan erstatte dual med monoterapi etter 6 måneder. Hvis dobbel platehemmerbehandling tolereres godt og ikke går i veien for annen behandling, bør man heller forholde seg til DAPT-resultatene.