

2012 SCIENTIFIC SESSIONS OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA)

AHA-kongressen ble for første gang arrangert i Los Angeles. Det var ca. 18000 aktive deltagere til stede. Selv om antall deltagere var høyere for noen år siden, har det vært en markert økning i kongressaktiviteten. Det ble presentert 4444 abstrakter, 206 flere enn i 2011, og antall sesjoner økte med 13 % til 853 i år. Ved 6 sesjoner ble det presentert 27 "late breaking clinical trials" (LBCT), 6 flere enn i fjor. Antall norske deltagere har krympet betydelig, vesentlig på grunn av manglende sponning, og de fleste som deltar nå, har med seg en eller flere presentasjoner. På tross av forpliktelser var de fleste som ble spurt, positivt innstilt på referentoppgaven og har levert flere gode bidrag til Hjerterforum.

De innkomne bidragene gir en god fremstilling av kongressens faglige fokus. I år har vi også fått med oss basalforskning, jfr. Bill Louch sitt innlegg om kalsium-homeostasen i kardiomyocytter.

Nina Hasselberg har dekket flere sentrale LBCT-er, bl.a. FREEDOM som sammenligner DES-behandling med CABG hos diabetikere med flerkarsykdom, Hun har dessuten sett på den kliniske betydningen av "skreddersydd" platehemmende behandling - jfr. TRILOGY-ACS og ARCTIC. I ASPIRE har man undersøkt om acetylsalisylsyre kan nyttiggjøres som profylakse etter gjennomført antikoagulasjonsbehandling ved spontan (uprovosert) førstegangs venøs trombose/lungeemboli. Nina Hasselberg har også skrevet om plutselig hjertedød hos unge personer med genetisk kardiomyopati. Per Hamre har referert TACT-studien som er en randomisert, dobbelt-blindet undersøkelse av EDTA-behandling etter gjennomgått hjerteinfarkt - den første kontrollerte studien i sitt slag. Cord Manhenke refere-

rer betydningen av nye biomarkører ved koronarsykdom. Volker Pønitz tar for seg de nye omega-3-studiene, bl.a. OPERA-studien som er randomisert og dobbelt-blindet og ser på den profylaktiske effekten av omega-3-behandling versus placebo i forhold til postoperativ atrieflimmer ved CABG. Han refererer også FORWARD-studien som ser på den sekundærprofylaktiske nytten av omega-3 som tilleggsbehandling hos pasienter med tidlige atrieflimmer.

Lars Gullestad har dekket temaområdet hjertesvikt med fokus på hjertesvikt med preservert ejejsjonsfraksjon. Han refererer dessuten RELAX-HF som har vurdert effekten av relaxin ved akutt hjertesvikt, og MADIT-RIT. Sistnevnte er en randomisert studie som ser på frekvensinnstillinger i forhold til unødvendig VF-terapi hos ICD-pasienter. Han refererer dessuten BLOCK-HF-studien som vurderer effekten av biventrikulær pacing versus høyre ventrikel-pacing ved atrioventikulært blokk og moderat venstre ventrikel dysfunksjon. Han er også innom stamcellebehandling.

Serena Tonstad har dekket lipid-sesjonene. Hun fokuserer på fase II-studier basert på hemming av et enzymssystem (PCSK9) som akselererer nedbrytingen av LDL-reseptoren. Hun er også opptatt av statin-relaterte myopatii og reflekterer over HDL-hypotesen. Dal-OUTCOMES testet effekten av dalcetrapid versus placebo hos diett-/statin-behandlede pasienter med akutt koronarsykdom. Niacineffekten i en subgruppeanalyse av AIM-HIGH-studien er tatt med, likeledes nyheter relatert til kostbehandling.

Vi har således dekket et bredt temaområde fra AHA og ønsker Hjerterforums lesere god lesning i det nye året.

Dennis W.T. Nilsen
Stedlig redaktør

American Heart Association
Fighting Heart Disease and Stroke



REFERATER OM VIKTIGE STUDIER MED UMIDDELBAR KLINISK IMPLIKASJON OG OM PLUTSELIG HJERTEDØD HOS UNGE PERSONER

Nina Hasselberg, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Late bracing clinical trials - viktige studier med umiddelbar klinisk implikasjon

FREEDOM (N Engl J Med)

Kirurgi vinner over PCI ved diabetes! Pasienter med diabetes og flerkarsykdom behandlet med CABG hadde signifikant lavere total dødelighet, hjerteinfarkt og hjerneslag sammenliknet med pasienter behandlet med PCI med medikamentavgi-vende stent (DES).

Fra 2005-2010 ble 1900 diabetespasienter med flerkarsykdom randomisert til CABG eller PCI med DES (sirolimus og paclitaxel) ved 140 sentre i hele verden. 83 % hadde 3-karsykdom og gjennomsnittsalder var 63 år. Gjennomsnitt antall stenter i PCI-gruppen var 4,2. Dobbel platehemming ble anbefalt i minimum 12 måneder. Blodtrykk, HbA1C, kolesterolverdier og vekt var lik i de to gruppene. Pasientene ble fulgt i gjennomsnitt 4,4 år [2-7år] med optimal medikamentell behandling. Fem år etter revaskularisering var raten for det primære kombinerte endepunkt av total død, hjerteinfarkt og hjerneslag 26,6 % i PCI-gruppen og 18,7 % i CABG-gruppen, med en statistisk signifikant relativ risikoreduksjon på 30 %. CABG-behandlede hadde flere antall hjerneslag enn hos de PCI-behandlede (37 vs. 22). Det var ingen subgruppe-forskjeller, inkludert ingen forskjell i pasienter med lav, moderat og høy SYNTAX-score. Antall revaskulariseringer innen 1 år (sekundært endepunkt) var også lavere blant kirurgisk behandlede pasienter

Diskusjon:

Sisteforfatter Valentin Fuster (New York), som presenterte resultatene fra *FREEDOM*, konkluderer med at nå er det ingen tvil om at CABG er den prefererte revaskulariseringsform for diabetespasienter med flerkarsykdom. Tidligere studier viste først at CABG var bedre enn medisinsk behandling, så bedre enn PCI med POBA og med metallstent (BMS) og nå viser *FREEDOM* at heller ikke DES klarer å rokke ved CABGs suverene posisjon for denne pasientgruppen. I ekspertpanel-diskusjon var de enige om at de ikke ønsket nye tilsvarende studier med utprøving av de nye og "bedre" DES. De mente man nå må innse at diabetes er en system sykdom med diffus affeksjon av koronarkar som ikke kan behandles effektivt med stenting.

Medforfatter Farkouh (New York) mener resultatet av studien har potensiale til å føre til umiddelbar endring i klinisk praksis samt å bli implementert i dagens europeiske og amerikanske retningslinjer for koronar revaskularisering av diabetes-pasienter.

Studiens resultater gjelder kun for "*FREEDOM*-pasienter". 33 000 pasienter ble screenet, og kun 10 % av disse oppfylte inklusjonskriteriene og ingen eksklusjonskriterier. 40 % av dem som ble forespurt om deltakelse i *FREEDOM*, takket nei til inklusjon fordi de ønsket PCI og ville ikke ta sjansen på å bli randomisert til CABG. Det er nå legens ansvar å informere pasientene om mortalitetsfordelen ved CABG ovenfor PCI. Dette bør gjøres før pasienten ligger på angiografibordet og anigografifilmen viser flerkarsykdom som man potensielt kan velge å behandle med PCI der og da. Hlatky (Stanford, California) understreket i en lederartikkel i *New*

England Journal of Medicine at pasienter må informeres om potensielle gevinster på overlevelse ved CABG. Men han skriver at vi må være forberedt på at informerte pasienter likevel vil ønske PCI fordi de er redde for å dø ved kjerstekirurgi og /eller fordi de føler at et hjerneslag vil være en skjebne verre enn døden.

Venøse bypass-graft varer ikke evig, og det er naturligvis viktig å følge pasientene over tid for å skaffe langtidsdata for å se om CABGs suverenitet over PCI vedvarer over tid.

Blodplateaktivitetstesting – nok et tilbakeslag

Forskjellig individuell respons av blodplatehemmere har vist seg å påvirke tid til død, hjerteinfarkt og hjerneslag. Enkelte små studier har vist at individualisert plateplatehemmende behandling mtp. dose og type medikament, kan optimalisere responsen.

Under AHA-kongressen fikk vi dog presentert to studier som følger i rekken av negative studier.

ARCTIC (N Engl J Med)

ARCTIC-studien viser at blodplatefunksjonsmonitorering med påfølgende medikamentjustering ved høy blodplateaktivitet, ikke påvirker kliniske endepunkt. 2500 pasienter med stabil angina eller NSTEMI i 40 franske sentre ble randomisert til enten individualisert platehemmende behandling med dosejustering etter blodplateaktivitet eller konvensjonell behandling. Blodplateaktivitetstesting ble utført før PCI og gjentatt 2-4 uker etter PCI, alle med implanterte DES. Både før og etter PCI ble dosene av klopidogrel, prasugrel og aspirin økt eller medikamenttype endret om blodplateaktiviteten var høy. 43 % av pasientene på klopidogrel fikk klopidogrel-dosen øket og 17 % byttet til prasugrel. 43 % fikk sin aspirin-dose øket. Pasienter randomisert til aktiv arm fikk oftere GPIIb/IIIa-antagonist. Etter 1 år hadde 34,5 % av pasientene i aktiv arm nådd primære endepunktet av død, hjerteinfarkt, hjerneslag, stenttrombose eller akutt revaskularisering sammenliknet med 31,1 % i kontrollarmen ($p=0,09$). Det var ingen forskjell mellom gruppene i de sekundære endepunkt, inkludert alvorlig blødning.

TRILOGY-ACS (JAMA)

Ingen uavhengig sammenheng mellom blodplate-aktivitet og iskemiske endepunkt i medisinsk behandlede akutt koronarsyndrom pasienter.

27 % av pasientene fra hovedstudien *TRILOGY* (presentert på ESC 2012) ble inkludert i substudien *TRILOGY-ACS*. Studien viste konsistent lavere plateaktivitet ved bruk av prasugrel sammenliknet med klopidogrel, men den primære hypotese om at lavere blodplateaktivitet er assosiert med lavere risiko for det primære endepunkt av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller hjerneslag, ble ikke møtt. Dataene viste altså ingen uavhengig sammenheng mellom blodplateaktivitet og iskemiske endepunkt hos pasienter med akutt koronarsyndrom (STEMI ekskludert).

Diskusjon:

Resultater fra *ARCTIC* og *TRILOGY-ACS* understreker resultater fra tidligere studier som viser at blodplateaktivitetstesting ikke har klinisk relevans. Et ekspertpanel konkluderte med at blodplateaktivitet bare er et surrogat-mål, og det er åpenbart at en akutt trombotisk hendelse er mer komplisert enn ren plateaggregering. *TRILOGY-ACS*-forfatter Gurbel (Baltimore) sier at resultatene av *TRILOGY-ACS*-substudien er med på å forklare de negative resultatene fra hovedstudien *TRILOGY*. Der fant man at mer potent blodplatehemming med prasugrel ikke ga utslag på kliniske endepunkter. *TRILOGY-ACS* viser at blodplatenes P2Y12-reseptor (hvis aktivitet ble målt og som hemmes av klopidogrel og prasugrel) ikke har avgjørende betydning for iskemiske hendelser hos pasienter med ustabil angina og NSTEMI. Sisteforfatter av *TRILOGY-ACS*-substudien, Ohman (Duke, Durham), sier at studien forteller oss at å måle P2Y12-aktivitet som en singel markør for platefunksjon ikke er tilstrekkelig. Det finnes 6 eller 7 platereseporer involvert i plateaggresjonen, og de har bare målt denne ene. Vedrørende *ARCTIC* kommenterer han at han fortsatt tror blodplatemonitorering kan være en verdifull strategi for selektive pasientgrupper, f.eks. STEMI-pasienter som ikke er undersøkt i de beskrevne studiene.

ARTIC er en følgestudie av GRAVITAS som ikke viste klinisk effekt av å doble klopido-rel-dosen til pasienter med høy blodplateaktivitet. Forfatter av ARCTIC, Montalescot (Paris), beskriver at selv om de i ARTIC hadde flere justeringsalternativ ved høy plateaktivitet, inkludert å øke klopido-rel, skifte til prasugrel eller supplere med GPIIb/IIIa-antagonist, viste blodplateaktivitetmonitorering ingen klinisk fordel. Blodplateaktivitet ser ikke ut til å være en modifiserbar risikofaktor eller et mål for behandling, og han anbefalte ikke å bruke det. Montalescot er imidlertid fortsatt optimist i forhold til blodplateaktivitetstesting. Han mener at ved å kombinere flere type plateaktivitetstester, med eventuelt genetiske tester, vil man kunne identifisere pasienter som har klinisk gevinst av å intensivisere platehemmende behandling. Hans syn er dog ikke møtt av alle. Kaul (Los Angeles) uttalte under kongressen "Til blodplate-aktivitetsstestings entusiaster: Resultatene fra TRILOGY-ACS og ARTIC bør være spikeren i kisten for skreddersydd platehemmende behandling! Som Einstein sa best: Definisjonen på galskap er å gjøre samme ting gang på gang og forvente nye resultat!"

ASPIRE (N Engl J Med) – acetylsalisylsyre som profylakse mot residiverende tromboembolier

Hos pasienter som er ferdigbehandlet med antikoagulantia (heparin etterfulgt av warfarin) etter førstegangs idiopatisk venøs tromboembolisme (VTE), er 100 mg aspirin/acetylsalisylsyre god forebyggende behandling mot nye VTE tilfeller.

ASPIRE-studien fulgte 822 pasienter som hadde fått 24 måneder antikoagulasjonsbehandling grunnet uprovosert VTE (dyp venetrombose og/eller lungeemboli). Pasientene ble randomisert til 100 mg aspirin daglig mot placebo og fulgt i opptil 4 år, median 37 måneder. Primære endepunkt var ny VTE. Aspirin reduserte antall nye VTE-episoder sammenliknet med placebo, men pga dårlig styrke på ASPIRE-studien var forskjellen ikke signifikant. Aspirin reduserte de prespesifiserte kombinerte sekundære endepunktene ny VTE, hjerteinfarkt, hjerneslag og kardiovaskulær død med 34 % ($p=0,01$) og

ny VTE, hjerteinfarkt, slag, alvorlig blødning og total død med 33 % ($p=0,01$).

Det var prospektivt planlagt å kombinere ASPIRE med resultatene fra den nesten identiske WARFASA-studien fra ifjor, og det er årsaken ASPIREs lave styrke alene. Samlet viser studiene at aspirin vs. placebo reduserer antall nye VTE med 33 % ($p=0,007$) og at vaskulære hendelser (VTE, hjerteinfarkt, slag og kardiovaskulær død) reduseres med 34 % ($p=0,002$).

Diskusjon:

Studien bidrar til å bevise at lavdose aspirin forhindrer residiv av VTE og alvorlige vaskulære hendelser hos pasienter med en førstegangs uprovosert VTE. Simes, studiens sisteforfatter (Australia), forklarte at det var vanskelig å få leger til å tro på at aspirin kunne forebygge residiv av venøse tromber, og det førte til at rekrutteringen av pasienter til ASPIRE var treg og tok over 10 år. Det har vært en misoppfatning at venøse tromber kun består av trombin. Venøse tromber inneholder også aktiverte blodplater, og dette kan forklare aspirins forebyggende effekt på VTE. Selv om residivinsidens av VTE er lavere med standard oral antikoagulasjonsbehandling enn med aspirin, er blødningskomplikasjonene med aspirin minimale sammenliknet med oral antikoagulasjonsbehandling. Simes ønsket ikke at pasienter som tåler oral antikoagulasjon (behandling eller som forebyggende behandling) skal stoppe dette. Men hos de pasienter som likevel stopper antikoagulantia har aspirin en moderat effekt sammenliknet med pasienter som ikke tar noe. Pasienter med gjennomgått VTE har også risiko for å få arterielle tromber. Som kjent fra mange studier, og også vist i ASPIRE med færre hjerteinfarkt, forebygger aspirin arterielle tromber. Redusert risiko for arterielle tromber kan derfor være ønsket tilleggseffekt hos pasientene som behandles med aspirin for å forebygge ny VTE.

Aspirin er billig, tilgjengelig, godt tolerert og assosiert med lavere risiko for alvorlige blødninger enn oral antikoagulasjon. I tillegg er aspirinbehandling kostnadseffektivt. I Australia koster en VTE-episode 10 000 australske dollar (ca 60 000 NOK). Ved å behandle 1000 pasienter kan man unngå 20-30

VTE-tilfeller med kun ca 3 ekstra blødningshendelser. Globalt sett kan man spare svært store summer.

Aspirin kan bli et nytt forebyggende middel for pasienter som ikke ønsker eller har kontraindikasjon mot livslang oral antikoagulering, men som ønsker en form for beskyttelse mot residiv av VTE. 100 mg aspirin ble brukt i *ASPIRE* og *WARFASA*, og det er naturligvis et spørsmål om standard norsk dosering på 75 mg er like effektivt. I ekspertpaneldiskusjon ble det foreslått at man bør gjøre nye studier med samme design hvor aspirin sammenliknes med de nye orale antikoagulantia i tillegg til placebo.

Plutselig hjertedød hos unge personer

Genetisk kardiomyopati – ”Molecular autopsy”

(Christopher Semsarian, Newtown og Jodie Ingles, Sydney, Australia)

Utredning ved plutselig hjertedød

Ung person dør plutselig og uventet. Scenariet er kjent for oss alle. Plutselig hjertedød utgjør minst 3 millioner dødsfall årlig på verdensbasis. I USA inntreffer 3000 plutselige hjertedødsfall daglig, dvs. 1 dødsfall hvert 1,5 minutt. Hos personer over 40 år skyldes de fleste tilfellene koronarsykdom og hjertesvikt. Hos personer under 40 år skyldes dødsfallet et bredt spekter av sykdommer, og dødsfallene er typisk mer uventede (sudden unexpected death, SUD). Ofte skyldes de en genetisk kardiovaskulær sykdom og kan deles inn i strukturelle hjertesykdommer og primært arytmogene hjertesykdommer.

1. Strukturelle arvelige kardiomyopater inkluderer hypertrofisk kardiomyopati (HCM), arytmogene høyre ventrikkelkardiomyopati (ARVC), dilatert kardiomyopati (DCM), restriktiv kardiomyopati og venstre ventrikkel non-compaction-kardiomyopati. Andre ikke-arvelige strukturelle sykdommer som årsak til plutselig uventet hjertedød hos unge, er myokarditt, anomale koronarkar, koronarsykdom, aortadisseksjon og medfødte hjertefeil. Felles for de

strukturelle kardiomyopatiene er at det ved undersøkelse postmortem er stor sannsynlighet for å identifisere dødsårsaken /bakenforliggende kardiomyopati. Imidlertid, ved blant annet ARVC og DCM kan dødelige arytmier oppstå på et tidlig stadium uten at strukturelle forandringer foreligger. Da vil obduksjonen være helt normal uten patologiske morfologiske funn.

2. ”Arytmogene” kardiomyopater/kanalopater inkluderer lang QT-syndrom (LQTS), Brugadas syndrom og katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT). Kort QT-syndrom finnes også selv om foredragsholder presiserte at det finnes ”more papers than patients with short QT-syndrome”! Det er vanskeligere å identifisere disse sykdommene som årsak til plutselig hjertedød hos unge personer. Siden disse arytmi-kardiomyopatiene ikke gir strukturelle forandringer i hjertet, vil undersøkelse postmortem være ”negativ”. Verken obduksjon, histopatologisk undersøkelse eller toksikologisk analyse identifiserer årsak til plutselig hjertedød.

En stor studie viste at 30 % av plutselig uventet hjertedød hos unge personer over en 10 års periode hadde en negativ undersøkelse postmortem, med sterk mistanke om arytmogene genetisk dødsårsak (Doolan et al. 2004). Tallet kan være undervurdert idet andre angivelig forklarlige dødsfall som bilulykker eller drukning også kan skyldes ventrikulær arytmi på genetisk sykdomsgrunnlag. Man har funnet mutasjoner i LQTS-gen i 10 % av norsk krybbedød (SIDS)-tilfeller.

Ved nærmere halvparten av plutselig uventet død hos unge gir postmortem-undersøkelsen ikke diagnose. Ytterligere informasjon om den avdøde og dødsfallet må innhentes:

- Den avdødes medisinske journal, inkludert EKG.
- Situasjonen rundt dødsfallet. Fysisk aktivitet kan rette mistanken mot blant annet ARVC og CPVT, svømming mot LQTS type 1 og CPVT, emosjonelt stress mot LQTS type 2 og dødsfall under søvn mot LQTS type 3 og Brugadas syndrom.

- Premorbide symptomer som blant annet hjertebank eller brystmerter.
- Familie-anamnese. Har det vært plutselig død eller hjertesykdom i ung alder i familien tidligere?
- Klinisk undersøkelse med EKG og ekkokardiografi av familiemedlemmer.
- Detaljert toksikologisk undersøkelse. Utelukke død grunnet intoksikasjon.
- "Molecular autopsy". Dette er DNA-analyse av avdøde. Under postmortemundersøkelse samles 5-10 ml blod fra avdøde og/eller 5-10 g vevsprøve av hjerte, milt eller lever som fryses på - 80 °C. Ved forespørsel kan man fra prøvene ekstrahere DNA, amplifisere og analysere ulike gener:
 - KCNQ1, HERG og SCN5A for hhv. LQTS type 1, 2 og 3.
 - RyR2 for CPVT
 - SCN5A for BrS

Ved å screene for mutasjoner i disse genene oppnår man en identifisering av årsak til plutselig uventet hjertedød hos unge i ca. 35 % av de "negative" postmortemundersøkelsene. De resterende 65 % forblir ukjente dødsårsaker, men trolig skyldes mange av dødsfallene mutasjoner i hittil ukjente gener. "Heart Rhythm Society - European Heart Rhythm Association (HRS-EHRA) Expert Consensus Statement" (Heart Rhythm 2011) formulerer rollen til genetisk testing postmortem ved plutselig uventet hjertedød: Ved obduksjons-negativ plutselig hjertedød kan genetisk testing for kanalopatii vurderes ("may be considered"). Genetisk testing anbefales ("recommended") hvis forholdene peker mot en klinisk diagnose av LQTS eller CPVT. Ved funn av mutasjon som med høy sannsynlighet forklarer dødsfallet muliggjør man identifisering av familiemedlemmer med potensiell risiko ved familie-kaskade-screening.

Det er anbefalt å samle og lagre prøver av blod og vev ved alle obduksjoner av unge med plutselig uventet hjertedød for å sikre mulighet til senere "molecular autopsy" ved behov.

Siden noen av de strukturelle kardiomyopatiene kan presentere seg som plutselig hjertedød sekundært til arytmi før strukturelle forandringer opptrer, kan disse også gi en "negativ" postmortem-undersøkelse.

Hvis mistanken er til stede ut fra anamnestiske og kliniske opplysninger og undersøkelser, kan man også gjøre DNA-analyse med tanke på disse kardiomyopatiene:

- Plakoglobin (JUP), desmoplakin (DSP), plakofilin-2 (PKP-2), desmoglein-2 (DSG-2) og desmoglein-2 (DSC-2) for ARVC
- Lamin A/C (LMNA) og SCN5A for DCM

Familien - ivaretaging, utredning og oppfølging

Når et ungt familiemedlem brått dør, er det spesielt to spørsmål familien sitter igjen med;

- Hvorfor døde vår sønn/datter/søster?
- Kan dette skje med andre i familien?

Å finne en forklaring til dødsfallet er svært viktig for familien. I tillegg har det å finne en genetisk diagnose store implikasjoner for de gjenværende familiemedlemmene. Screening skal identifisere familiemedlemmer risikomessig og hindre nye dødsfall. HRS-EHRAs uttalelse anbefaler mutasjonsspesifikk testing av familiemedlemmene etter identifisering av en patologisk mutasjon hos avdøde i et gen som er kjent å gi plutselig hjertedød.

Klinisk screening av familiemedlemmer:

Klinisk screening er alltid indisert, uavhengig om genetisk analyse er blitt eller skal utføres. Screening gjøres ofte før svar på genetisk analyse foreligger og kan hjelpe i tolkningen av gen-svaret. Man gjør anamnese, klinisk undersøkelse, EKG, ekkokardiografi og av og til arbeids-EKG. Flekainid-test ved mistenkt Brugada's syndrom og MR av hjertet mht. ARVC kan også være aktuelt hos familiemedlemmer. Klinisk screening alene (uten genetisk testing) har vist seg å kunne gi en korrekt klinisk diagnose på genetisk sykdom i 40 % av tilfellene (Behr et al. Lancet 2003, Tan et al. Circulation 2005).

Familie genetisk kaskade-screening:

Ved påvist mutasjon hos den avdøde må man først vurdere om det er sannsynlig at mutasjonen er patologisk og forklarer dødsfallet ut fra opplysninger om premor-

bid tilstand og dødsfallet. Når man finner en mutasjon som med sikkerhet kan kobles til dødsfallet, bør alle familiemedlemmer screenes med DNA-analyse for denne aktuelle mutasjonen. Også familiemedlemmer som har klinisk normal fenotype bør DNA-testes genetisk for den spesifikke mutasjonen. Klinisk screening har mange falske negative resultater. For eksempel LQTS-gen-positive pasienter har normal QTc-tid, og CPVT-pasienter har oftest helt normalt hvile-EKG.

95 % av alle arvelige hjertesykdommer er autosomt dominante. Det medfører at man ved screening av familiemedlemmer finner at ca. 50 % har den sykdomsgivende mutasjonen.

Hovedmålet ved både klinisk og genetisk screening er å fange opp familiemedlemmer med samme sykdomsgivende mutasjon, enten de allerede har klinisk sykdom eller de enn så lenge er fenotypisk normale. Tidlig identifisering av genotype-positive familiemedlemmer med høy risiko for samme kliniske forløp som avdøde, gir mulighet for forebyggende behandling inkludert mot død. For eksempel vil personer med påvist LQTS instrueres i å modifisere sine aktiviteter, unngå QT-forlengende medikamenter og eventuelt starte med betablokkere.

Konsekvensene av genetisk screening er at de genotype-positive familiemedlemmene får kardiologisk oppfølging. De genotype-negative familiemedlemmene kan fraskrives risiko og leve normalt uten å være redd for samme sykdom som avdøde hos seg selv eller hos sitt avkom. Behandlingen av den etterlatte familien er sammensatt. Pre- og postgenetisk veiledning er lovpålagt. Ved kaskade-screening tester man kun for mutasjon påvist hos den avdøde. Man skal informere om hva genetisk testing kan innebære og hvilke problemstillinger som kan oppstå. Ved funn av fenotypisk ARVC hos avdøde kan man ved DNA-analyse finne mutasjoner av usikker patogenisitet, såkalt *variant of uncertain significance* (VUS). Om denne genvarianten, som vil gjenfinnes hos familiemedlemmer, var årsak til dødsfallet og gir sykdom eller ikke, er vanskelig å vite sikkert. Før genetisk testing skal det opplyses om muligheten for å bli satt i en situasjon med påvisning av en VUS med

de konsekvenser dette har. Ved screening kan man også skape "iatrogene pasienter" hvis man finner genotype-negativ fenotype-positiv familiemedlem med for eksempel langt QTc eller hypertrof venstre ventrikkel. Er de faktisk genotype-negative eller har de en mutasjon i et gen man ikke ennå har identifisert? Skal disse familiemedlemmene gis restriksjoner i forhold til idrett etter at et familiemedlem, også genotype-negativt, har dødd plutselig?

Mange nære pårørende og spesielt foreldre føler personlig skyld i det plutselige dødsfallet. Foreldre kan føle skyld for å ha avgitt et mutert gen til sine barn og for at de lever videre mens deres sønn/datter er død. De kan også ha skyldfølelse for ikke å ha tatt på alvor barnas symptomer. Et tverrfaglig genetisk team bestående av kardiolog, genetiker, genetisk veileder, genetisk sykepleier, senter for genetisk testing, online-ressurser og pasient-støttegrupper (Ingles, Semsarian et al. Heart Rhythm 2011) bør tilby medisinsk og psykososial behandling og opplæring av familiemedlemmene.

Andre ikke-arvelige årsaker til plutselig hjertedød hos unge

Det er stor risiko for ventrikulære arytmier hos pasienter med medfødte hjertefeil, både uopererte samt dem som har gjennomgått korrigerende operative inngrep. Det er vist at supraventrikulære arytmier er en prediktor for dødelige ventrikulære arytmier hos denne pasientgruppen. De alvorlige arytmiene kan skilles i monomorfe ventrikulære arytmier som skyldes det anatomiske substrat direkte (f.eks. Fallots tetralogi og Epsteins anomali) eller polymorfe ventrikulære arytmier som skyldes sekundær fibrose og arrdannelse (ofte etter korrigerende operasjoner). De polymorfe ventrikkelta-kykardiene fører oftere til mer død enn de monomorfe, idet de oftere ledsages av en redusert myokardfunksjon slik at arytmiene tåles dårlig.

Mindre hjerteanomolier kan også føre til plutselig hjertedød: anomolier av koronarar, intramurale koronarar, bikuspid aortaklaff og mitralklaff-prolaps.



Atleter med hjertesykdom - ”de europeiske retningslinjer er altfor strenge”

(Michael Ackerman, Mayo Clinic, Rochester, USA).

Ackerman er verdensledende innen klinisk og molekylær genetisk kardiologi. Han var moderator for sesjonen og avsluttet denne med et provoserende innlegg hvor han ga sin subjektive oppfatning av de europeiske retningslinjer for deltakelse i idrett for pasienter med kardiovaskulær sykdom (Eur Heart J 2005).

Hans oppfatning er at de europeiske retningslinjene gir altfor strenge restriksjoner med tanke på hva kardiomyopati-pasienter tillates av fysisk aktivitet og konkurranseidrett. I USA følges ”Bethesda-conference #36”-dokumentet (J Am Coll Cardiol 2005). Både Bethesda- og ESC-dokumentene er ”expert consensus”-dokumenter som er basert vel så mye på ekspert-meninger fra forfatterne som på evidensbasert medisin. Nettopp fordi anbefalingene ikke er basert på bevis, men heller på enkelt-anekdoter om dødsfall ved idrett og kardiomyopati, mente han det var galt av europeere å være så strenge og frarøve pasientene muligheten til å drive idrett.

HCM: Både USA og Europa diskvalifiserer en genotype-positiv atlet med hypertrof venstre ventrikel eller symptomer fra konkurranseidrett. I USA kan de drive idrett hvis de er genotype-positive uten påvisbar fenotype, mens Europa diskvalifiserer på genotype alene uavhengig av klinikken. Det finnes ingen kliniske eller eksperimentelle bevis for å støtte noen av strategiene, og de avvikende anbefalingene bygger kun på avvikende vurderinger fra eksperter i USA og Europa.

Kanalopatier: Etter Bethesda-konferansen vil LQTS-genotype-positive pasienter i USA utelukkes fra konkurranseidrett hvis QTc > 470 og > 480 ms for henholdsvis menn og kvinner. Dog kan de drive enkelte lav-intensitets idretter på konkurransenivå, de såkalte ”1A sports”: billiard, bowling, cricket, golf og skyting. Som Ackerman treffende og spøkefullt understreket: Han var svært skeptisk og noe bekymret på egne vegne ved å være den legen som knuser en toppidrettsutøvers drømmer ved å nekte

ham å drive sin idrett og isteden anbefale ham å starte med skyting!

I Europa er det likevel verre. Terskelverdien for LQTS-diagnosen er så lav som QTc > 440 og 450 ms for henholdsvis menn og kvinner. Ackerman opplyste at 15 % av normalbefolkningen har QTc over disse grensene. Hos atleter med QTc over disse grensene anbefales genotype-testing. Ved påvist LQTS diskvalifiserer man fra all konkurranseidrett i Europa, inkludert dem med normal QTc. Det finnes kun anekdoter/kasuistikker på at fenotype-negative genotype-positive LQTS pasienter dør plutselig. Fleste observasjoner indikerer at alvorlige arytmier forekommer først ved QTc > 500 ms.

Samme anbefalinger gjelder for CPVT og Brugadas syndrom. Er du genotype-positiv og bor i Europa, kan du bare glemme å drive idrett selv om du ikke har fenotypen! I USA kan CPVT-/Brugadas syndrom-genotype-positive, fenotype-negative (ingen symptomer eller utlösbar VT på elektrofysiologisk undersøkelse) drive idrett.

Sammenfattet

Genotype-positive, fenotype-negative personer med HCM, ARVC og kanalopatier kan i USA drive all idrett, mens de i Europa ikke kan drive noen form for konkurranseidrett, ikke engang golf og biljard!

Det finnes ikke noe bevis som understøtter anbefalingene. I USA brukes det manglende bevismaterialet som argument for at det ikke finnes noen god grunn for å nekte mutasjonsbærerne å drive idrett. I Europa brukes samme manglende bevismateriale som argument for at siden man ikke vet sikkert, må man fraråde mutasjonsbærerne å ta risikoen.

Ackerman viste til slutt til en studie han og kolleger har utført på Mayo-klinikken (JAMA 2012) på pasienter med LQTS type 1, 2 og 3. Av totalt 353 pasienter evaluert var 130 stykker konkurranse-atleter som selv valgte å fortsette sin idrett etter god informasjon, veiledning og intensivert medisinsk oppfølging. Gjennomsnitt QTc var 471 ms. 20 stk. hadde ICD. Alle disse pasientene ville etter europeiske retningslinjer blitt diskvalifisert i forhold til idrett. 54 % av atletene drev idrett mot europeiske retningslinjer, men innenfor Bethesda-retningslinjer. Av de 60 atletene med LQTS som fortsatte

idrett mot begge retningslinjer, var det kun én idrettsrelatert hendelse: En 9 år gammel gutt med LQTS type 1 og QTc > 550ms fikk 2 ICD-sjokk under oppvarming før fotballkamp. Han hadde ikke tatt sin betablokker i forkant. Med totalt over 650 atlet-år med

oppfølging rapporterte de kun 0,003 antall hendelser per atlet-år.

Ackerman understreket at flere og større studier er nødvendig, men mente at deres studie på LQTS talte i mot den europeiske holdningen som han beskrev som: "If in doubt, kick them out!".

HJERTESVIKT

Lars Gullestad, Kardiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Hjertesvikt med preservert ejeksjonsfraksjon (HFpEF)

Noen har vært tvilende til eksistensen av syndromet HFpEF og hevder at det kun er snakk om eldre personer med en oppsamling av komorbiditet. Det er imidlertid gode data på at pasienter med HFpEF som har inngått i store randomiserte studier, har langt dårligere prognose enn pasienter med tilsvarende komorbiditet, men uten tegn på hjertesvikt (HF). For eksempel var dødeligheten i *CHARM-Preserved* og *I-Preserve* henholdsvis 52 og 64 pr 1000 pasientår vs 11,5 i *ALLHAT* (hypertensjon) og 7,5 i *ACCORD* (diabetes mellitus). Det er således liten tvil om eksistensen av syndromet. Epidemiologiske undersøkelser viser en enda høyere mortalitet, for eksempel viste data fra Olmstedt-undersøkelsen ett års mortalitet på 30 % i pasientgruppen.

HFpEF kan defineres som et kardiovaskulært syndrom med 2 hovedkjennetegn: redusert arbeidstoleranse og økte fylningstrykk i hjertet. Et kardinaltegn er således at maksimalt surstoffopptak (peak VO_2) er redusert (slik at arbeidstesting med måling av gassutveksling burde bli vanligere).

$VO_2 = \text{minuttvolum} \times \text{arteriovenøs (AV) } O_2\text{-differanse}$, og deler man dette ytterligere opp får man

$VO_2 = \text{slagvolum (SV) (endediastolisk volum (EDV)-endesystolisk volum (ESV))} \times \text{hjerterefvens} \times \text{AV } O_2\text{-differanse}$.

Det foreligger nå data på alle disse undergruppene:

EDV: Økning av EDV er redusert ved HFpEF og resulterer i redusert SV og øket fylningstrykk. Det økte fylningstrykket, som kan være normalt i hvile, kommer spesielt godt frem under arbeid. Mange anbefaler derfor belastningstester med simultan invasiv eller non-invasiv trykkmåling. Grunnen til økt fylningstrykk er først og fremst relatert til at ventrikkelen er blitt stivere og mindre elastisk. En stivere ventrikkel resulterer også i at det normale suget med fylning av ventrikkelen i diastole reduseres.

ESV: Nyere data, spesielt med vevsdoppler, viser at ventrikkelens systoliske funksjon også som oftest er redusert (derfor foretrekkes betegnelsen preservert fremfor normal EF).

HR: Pulsresponsen under arbeid er ofte patologisk med en langsommere økning ved økende belastning, lavere maksimal puls og redusert fall etter belastning som uttrykk for en autonom dysfunksjon

AV O_2 -differanse. Nyere data viser at også AV O_2 -differansen er patologisk med lavere O_2 -ekstraksjon perifert, spesielt ved høyere belastning.

Reduksjon av arbeidskapasiteten ved HFpEF har således sammenheng med forandringer både i myokard og i perifere kar, noe som må has i mente ved design av ny terapi.

Behandling

Hittil har ingen behandling vist overbevisende effekt på morbiditet og mortalitet ved HFpEF. Spesielt har forsøk med ACE-hemmere/ARB vært skuffende idet store rando-

miserte studier kun har vist nøytral effekt, hvilket klart peker på enn annen patofysiologi enn ved HFpEF. Siden aldosteron er involvert i fibrosedannelse, har det vært reist forhåpninger til aldosteronblokkade ved tilstanden. Det foreligger flere mindre studier med aldosteronblokkere ved HFpEF, men resultatene er ikke entydige, slik at vi må vente på den store mortalitetsstudien TOPCAT, som forhåpentligvis blir presentert på AHA 2013 for å bedømme effekten av aldosteronblokkade ved tilstanden.

Late breaking clinical trials

The RELAXin in acute heart failure trial (RELAX-AHF)

Relaksin er et hormon som har viktige hemodynamiske effekter under svanerskapet. Det gir vasodilasjon med fall av motstand både i lungekretsløpet og perifere kar samt økning av minuttvolum. Relaksin har i tillegg en gunstig effekt på nyrefunksjon, er anti-inflammatorisk, anti-fibrotisk og anti-iskemisk. RELAX-AHF-studien inkluderte 1160 pasienter med akutt dekompenisert hjertesvikt og systolisk blodtrykk > 125 mmHg som ble randomisert til behandling med serelaxin (infusjon 30 µg/kg/dag i 48 timer) eller placebo.

Det primære endepunkt var bedring av dyspné målt som areal under kurven (AUC) basert på visuell analog skala eller målt ved et enkelt spørsmål om dyspnoe var mye bedre/litt bedre/uendret/litt verre/mye verre. Serelaxin resulterte i en signifikant 19 % bedring av AUC, mens endring av dyspné basert på det enkle spørsmål ikke var forskjellig i de 2 gruppene. Serelaxin hadde ingen effekt på to sekundære endepunkt som var rehospitalisering eller kombinasjonen av kardiovaskulær død og hospitalisering for hjerte- eller nyresvikt etter 60 dager. Serelaxin hadde imidlertid gunstig effekt på biomarkører som NT-proBNP, troponin og kreatinin. I tillegg fant man en signifikant reduksjon av både total- og kardiovaskulær død etter 6 måneder på 37 % (9,5 % av pasienter på placebo vs. 6,0 % på serelaxin døde innen 6 måneder, $p=0,028$).

Serelaxin representerer således et potensielt gunstig behandlingsalternativ ved akutt hjertesvikt. Død etter 6 måneder var

imidlertid ikke prespesifisert som et endepunkt, og resultatet må derfor konfirmeres i større studier med dette som det primære endepunkt.

MADIT randomized trial to reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT)

En ulempe med ICD er unødvendige eller feilaktig aktivering med antitakykardi-pacing (ATP) eller sjokk som følge av supraventrikulære arytmier. Dette har vært rapportert i 8-40 % av tilfellene. I MADIT-RIT-studien ville man teste hypotesen om at en bedre programmering av ICD ville resultere i færre feilaktige ATP. Totalt ble 1500 pasienter med indikasjon for primærprofylaktisk ICD eller CRT (CRT-D) randomisert til 3 grupper: A) Konvensjonell ATP på 170 slag/min, B) ATP satt til en høyere frekvens på 200 slag/min eller C) "Forsinket ATP" avhengig av hjertefrekvensen (for eksempel 60 sekunders forsinkelse ved 170 slag/min). Det primære endepunkt var episoder med unødvendig ATP. I forhold til konvensjonell programmering (gruppe A) ble unødvendig ATP redusert i gruppe B (HR= 0,21 (95 % KI 0,13-0,34)) og i gruppe C (HR=0,24 (0,15-0,40)). I tillegg fant man en signifikant reduksjon av død med HR 0,45 (0,24-0,85), $p=0,01$ A vs B, og 0,56 (0,30-1,02), $p=0,06$ i A vs C. Det var ingen forskjell i predefinerte subgrupper som alder, kjønn og etiologi for implantasjon. Dette er en viktig studie som har direkte kliniske implikasjoner og viser at en enkel omprogrammering kan gi vesentlige kliniske effekter.

Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: Results of CARRESS-HF

Avvanning er et hovedmål hos pasienter som blir innlagt med akutt dekompenisert hjertesvikt og tegn på stuvning. Ultrafiltrasjon er aktuelt hos pasienter som ikke responderer på diuretika, men har også vært lansert som et alternativ uavhengig av om diuretika virker eller ikke for å fremme avvanning av pasientene. I CARRESS-HF-studien ble pasienter med akutt dekompenisert hjertesvikt og tegn på forverret nyrefunksjon (økning av kreatinin på > 0,3 mg/dl=26,5 µmol/l) randomisert til ultrafiltrasjon ($n=94$) eller farmakologisk behandling ($n=94$) som hovedsakelig var å justere diuretika med siktemål om avvanning på 3-5 liter/dag. Det primære endepunkt var

vekttap og endring av kreatinin etter 96 timer. Studien viste at mens vekttafet var sammenlignbar (ca. 5,4 kg) i de 2 gruppene økte kreatinin signifikant etter ultrafiltrasjon, men ble uendret med diuretika. I tillegg var det signifikant flere alvorlige bivirkninger i ultrafiltrasjons-gruppen (72 % vs. 57 %), hovedsaklig pga. nyresvikt, blødningskomplikasjoner og infeksjoner. Ultrafiltrasjon har derfor ingen plass i behandling av pasienter med akutt dekompensert hjertesvikt som responderer på diuretika.

Biventricular versus right ventricular pacing in patients with left ventricular dysfunction and atrioventricular block (BLOCK HF)

Det har vært reist spørsmål om biventriculær pacemaker (BiV=CRT) kunne være å foretrekke fremfor høyre ventrikel (HV)-pacemaker hos pasienter med AV-blokk i behov av pacemaker og tegn på venstre ventrikel-dysfunksjon, men der EF ikke er lav nok til å fylle kriteriene for CRT. I *BLOCK-HF*-studien ble 691 pasienter med EF \leq 50 %, NYHA-klasse I-III og AV-blokk randomisert til BiV- eller HV-pacing. Etter en gjennomsnittlig oppfølging på 3 år fant man en signifikant effekt av BiV på det primære endepunkt (sammensatt av totaldød, hjertesviktrelatert hospitalisering eller en økning av systolisk volumindeks på $>$ 15 %) på 26 % i forhold til HV-pacing, hovedsakelig drevet av de kliniske endepunktene. BiV-pacing er derfor å foretrekke i denne pasientkategorien med tegn på venstre ventrikel dysfunksjon, men der det ikke tradisjonelt har vært indikasjon for CRT. Mekanismen er sannsynligvis at BiV-pacing hindrer en forverring av myokardfunksjon som tidligere har vært observert med ren HV-pacing slik som i *DAVID*- og *MOST*-studiene.

Andre nyheter

Stamcellebehandling etter hjerteinfarkt er tidligere forsøkt i flere studier, også i Norge (*ASTAMI*-studien), men resultatene er sprikende, idet noen viser en effekt på venstre ventrikkelfunksjon mens andre er nøytrale. De fleste som har forsøkt stamcellebehandling har brukt hematopoetiske stamceller. Kardiale stamceller har tidligere ikke blitt brukt. I en liten pilotstudie "**Stem Cell**

Infusion in Patients with Ischemic Cardiomyopathy" (*SCPIO*) ville man teste effekten av slik stamcellebehandling hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt og tegn på hjertesvikt (EF $<$ 40 %) som skulle til kirurgisk revaskularisering. I første omgang ble det tatt vev (appendiks av atriet) fra pasientene i forbindelse med det kirurgiske inngrepet. Fra dette vevet ble stamceller isolert og dyrket, og deretter ble cellene reinjisert etter 4 måneder. Hos 18 pasienter som gjennomgikk prosedyren, steg EF signifikant fra 29 % til 36 % etter 1 års oppfølging, mens EF var uendret i en kontrollgruppe på 13 pasienter. I tillegg observerte man en reduksjon av infarktstørrelsen bedømt ved MR, og vevsdoppler viste at kontraktiliteten økte mest i dyskinetiske segmenter. Livskvaliteten målt med Minnesota-skjema ble også bedret. Behandling medførte ikke overhyppighet av alvorlige bivirkninger. Denne lille studien viser således et potensiale for kardial stamcellebehandling, og nye større studier er underveis der man høster vev ved perkutane teknikker.

I en studie fra Japan "*Impact of concomitant administration of hypertonic saline solution and daily use of furosemid in treatment of acute decompensated heart failure*" stilte man spørsmålet om den diuretiske effekten av furosemid kunne økes ved samtidig å gi hypertont saltvann. Hypotesen var at hypertont saltvann ville øke sirkulerende blodvolum med påfølgende reduksjon av aktivitetene av RAAS-systemet. Dette ville igjen resultere i reduksjon av perifer motstand med øket minuttvolum og øket nyregjennomblodning. Dermed ville GFR øke som sammen med redusert tubulær reabsorpsjon av salt og vann ville øke diuresen med påfølgende øket avvaning. 44 pasienter med akutt dekompensert hjertesvikt ble randomisert til 1,7 % NaCl kombinert med infusjon av 40 mg furosemid eller kun infusjon av furosemid. Tillegg av hypertont saltvann resulterte i en signifikant økning av diuresen, bedret dyspné og reduserte NT-proBNP sammenlignet med furosemid alene. Studien viser at man altså med enkel logikk og resonnement kan bedre avvaning. Dosen av furosemid er imidlertid langt lavere enn det som vanligvis gis ved norske sykehus, slik at funnene må bekreftes i større studier.

TACT-STUDIEN

Per Hamre, Stavanger Universitetssjukehus

Denne studien inkluderte 1708 personer over 50 år, De skulle ha hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 6 månedene. 134 studie-sentra var involvert i USA og Canada. Pasientene ble fulgt opp over gjennomsnittlig 55 måneder. Kelator (EDTA) ble gitt intravenøst tilsvarende 40 ganger og vitaminer pr. os med mer enn 1 ukes mellomrom.

Pasientene ble randomisert og dobbelt blindet i 4 grupper: 1) EDTA (3 gram) samt vitamin (vitamin C 7 g, 2 gr MgCl, 100 mg prokain-HCl, 2500 E heparin, 2 mEq KCl, 840 mg NaHCO₃ og 250 mg panotensyre, 100 mg tiamin og 100 mg pyridoksin), 2) EDTA-placebo og vitamin, 3) EDTA med vitamin-placebo og 4) EDTA-placebo med vitaminplacebo.

Det primære endepunktet i TACT-studien var en kombinasjon av mortalitet av alle årsaker, hjerteinfarkt, slag, koronar revaskularisering og hospitalisering for angina pectoris. Det sekundære endepunkt var en kombinasjon av iskemiske hendelser inkludert kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag.

Studien viste en hasardratio på 0,82 i favør av kelator-terapi (EDTA for det primære endepunktet ($p = 0,035$)). To særgrupper pekte seg ut: diabetikere hadde

en signifikant 39 % reduksjon i det primære endepunktet, og pasienter med fremre-vegginfarkt som indeks-hendelse hadde en signifikant reduksjon av det primære endepunktet på 37 %. Non-diabetikere hadde ikke en signifikant forskjell i primære- og sekundære endepunkt.

Funnene ble kommentert som uventete og krever nøyere gjennomgang. Resultatene av studien gir ikke tilstrekkelig bevis for å anbefale kelator-terapi til pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt. Studien er hypotese-genererende og reiser flere spørsmål enn den avklarer.

Mekanismen av kelatorbehandling ved kardiovaskulær sykdom er ukjent. En mulig mekanisme er kelatorbinding til tungmetaller. Metaller som kadmium og bly er assosiert med kardiovaskulære hendelser. Å kelatorbinde disse grunnstoffene kan være en mulig gunstig mekanisme. Å gi en antioksidant som vitamin C kan bidra til å redusere oksydering av LDL-kolesterol og bedre endotelfunksjonen.

En substudie av TACT som målte "quality of life" viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom kelator- og placebo-gruppene.

LIPIDER

Serena Tonstad, Avdeling for preventiv kardiologi, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Nye lipid-modifiserende medikamenter

Antistoffer mot PCSK9

Stor interesse ble vist denne nye medikamentgruppen. Proprotein konvertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) er en serin-protease som uttrykkes i største grad i leveren og tarmen og i mindre grad i andre organer. Enzymet akselererer degradering

av LDL-reseptoren i endosomer og lysosomer. Monoklonale antistoffer mot proteinet reduserer LDL-kolesterolnivået betraktelig. Resultater av fem fase II-studier hos pasienter med ulike indikasjoner ble presentert. To antistoffer ble testet – AMG 145 (produsert av Amgen) og SAR236553/REGN727 (Regeneron og Sanofi). Resultatene viser meget god sikkerhet ved preparatene med betydelige reduksjoner i LDL-kolesterol.

1. **RUTHERFORD**-studien som ble utført på 168 statin-behandlede pasienter med familiær hyperkolesterolemi, sammenliknet AMG 145 med placebo (injeksjon hver 4. uke i 12 uker). LDL-kolesterol ble redusert med henholdsvis 43 % og 55 % for 350 mg- og 420 mg-dosene. Lipoprotein (a) ble redusert med ca. 30 %.
2. **GAUSS**-studien ble gjort hos 160 pasienter som var statin-intolerante pga. myalgi. LDL-kolesterol ble redusert med 41 % hos gruppen som fikk 280 mg AMG 145 og med 51 % hos gruppen som fikk 420 mg. Syv pasienter fikk myalgi (kun i gruppen der AMG 145 ble kombinert med ezetimibe).
3. **LAPLACE-TIMI 57**-studien sammenliknet ulike doser av AMG 145 mot placebo hos 631 pasienter med hyperkolesterolemi tross statinbehandling. Det var en klar dose-avhengig reduksjon i LDL-kolesterol med størst reduksjon på 44 % på 140 mg gitt annen hver uke.
4. **MENDEL**-studien sammenliknet AMG 145 med placebo eller ezetimibe hos 406 pasienter med hyperkolesterolemi som ikke hadde fått statin tidligere. Reduksjonen i LDL-kolesterol var igjen størst (51 %) hos gruppen som fikk 140 mg annen hver uke.
5. **SAR236553/REGN727** ble testet hos 92 deltakere med hyperkolesterolemi tross statinbehandling. SAR236553/REGN727 pluss 10 mg eller 80 mg atorvastatin resulterte i henholdsvis 66 % og 73 % reduksjon i LDL-kolesterol.

Statin-relaterte myopatis

Myopati hos statin-brukere kan starte umiddelbart eller opptre flere år etter start av behandlingen. Bivirkningen er mer prevalent hos fysisk aktive personer og hos tynne, eldre kvinner. Muskelsmerter eller kramper kan oppstå, og symptomene er gjerne symptomatiske og i store muskgrupper. Insidens kan være så høy som 10 % (*PRIMO*-studien). Pasienter med myopati bør screenes for bruk av medikamenter som interagerer med statiner (noen kalsiumblokkere, makrolider, protease-hemmere, cyclosporin) og for hypotyreose og vitamin-D-mangel.

Terapien vil være å stoppe statinbehandlingen inntil pasienten ikke kjenner symptomer, hvis mulig. Stort sett er myopati en klasse-effekt, men andre statiner kan prøves i lav dose (gjørne fluvastatin, pravastatin eller rosuvastatin). Man starter med den laveste dosen, og opptitreringen bør skje meget langsomt. Man kan også prøve bruk av statin annen hver dag eller 2 ganger ukentlig, eller som pulsterapi (2 måneder på, og 1 måned av osv. vekselvis). Ezetimibe, rødris-ekstrakt og plantesteroler kan være alternative behandlinger, men er ikke vist å redusere hjerte- og karsykdom. Statin-assosiert nekrotiserende autoimmun myopati er en sjelden tilstand der immunosuppresjon må vurderes.

Oppfølging av statin-behandling

FDA har tatt bort kravet om kontroll av leverenzymmer. Det er tilstrekkelig å måle leverenzymmer ved start og 6-8 uker etter behandlingen har pågått.

Kontroll for nyoppstått diabetes bør gjøres hos pasienter med høy risiko for diabetes. HbA1C kan tas. Risiko for diabetes er ca. 2 per 1 000 pasient-år mot 6 færre hjerte- og kar hendelser. En ny studie er satt i gang i Japan for å se prospektivt på risiko hos statin-behandlede pasienter.

HDL-hypotesen

Er lavt HDL en risikomarkør eller årsak til hjerte- og karsykdom? Dette spørsmålet har vært vanskelig å få svar på, da medikamenter som øker HDL-kolesterol (niacin, fibrater, og statiner i en viss grad) påvirker også andre lipidpartikler. Cetrapiber er medikamenter som påvirker "Cholesterol ester transfer protein" eller CETP og dermed øker HDL-kolesterol. Mens torcetrapib også reduserte LDL-kolesterol, har dalcetrapib kun begrenset effekt på andre lipider enn HDL. Men effekten av dalcetrapib på HDL-kolesterol er også noe mindre enn effekten av andre cetrapiber.

Dalcetrapib (*dal OUTCOMES*)

CETP er et enzym som fremmer bytte av lipider mellom lipidpartiklene. CETP medierer byttet av kolesterolester (fra HDL

til LDL og VLDL) mot triglyserider (fra VLDL til HDL og LDL). De fleste, *men ikke alle* genetisk polymorfismer som resulterer i lavere CETP, er assosiert med høyere HDL-kolesterol, lavere LDL-kolesterol og lavere koronarrisiko. Torcetrapib (Pfizer) økte HDL-kolesterol med > 70 % og reduserte LDL-kolesterol med ~25 %, men økte morbiditet og mortalitet muligens relatert til andre uheldig effekter av medikamentet (økning i blodtrykk, aldosteron).

Dal-OUTCOMES-studien testet dalcetrapib (Hoffman-La Roche) mot placebo hos pasienter med akutt koronarsykdom som stod på diett og statinbehandling. Mellom april 2008 og juli 2010 ble 15 871 pasienter randomisert til dalcetrapib 600 mg/dag eller placebo. HDL-kolesterol økte med 4-11 % hos placebogruppen mot 31-40 % i dalcetrapib-gruppen. Triglyserider økte også med 6-17 % i placebo-gruppen mot 4-10 % i dalcetrapib-gruppen. Det var lite endring i LDL-kolesterolnivåer.

Studien ble stoppet etter 3 år pga "futility". Det var ingen forskjell mellom gruppene. Det primære endepunkt (død og ikke-fatale hendelser) ble observert hos 8,3 % i dalcetrapib-gruppen mot 8,0 % av placebo-pasientene. Kan HDL-økningen ha blitt nøytralisert av sideeffekter av dalcetrapib? Systolisk blodtrykk var 0,6 mm Hg høyere i dalcetrapib-gruppen mot placebo. CRP økte med 18 % i dalcetrapib-gruppen – observasjoner til ettertanke hos produsenter av flere cetrapiber.

Niacin (subgruppe analyse fra *AIM-HIGH*)

HDL-hypotesen fikk enda ett trøkk da resultatene av *AIM-HIGH*-studien ble publisert i 2011. Studien var ikke først og fremst designet for å teste effekten av niacin mot placebo på koronare hendelser. Den var designet for å se om det å øke HDL-kolesterol ved bruk av niacin ville redusere hendelser. Intervensjonsgruppen fikk niacin i en dose på 1500-2000 mg/dag, mens kontrollgruppen fikk 100-150 mg/dag (for å maskere flushing, og beholde blindhet i studien). Man prøvde i både niacin- og kontrollgruppene å holde LDL-kolesterolnivå så lavt som mulig (mellom 1-2 mmol/l). Dermed kunne man justere simvastatin-

dosen og tilføye ezetimib i begge gruppene. I og med at niacin senker LDL-kolesterol med 10-20 % var det flere i kontrollgruppen som fikk ezetimib, og de fikk også høyere statindoser.

I klinisk praksis brukes niacin mest hos pasienter med lavt HDL-kolesterol og høyt triglyseridnivå. Er dette en subgruppe som fikk nytte av niacin i *AIM-HIGH*-studien? Deltakerne ble selektert for lavt HDL-kolesterolnivå, men en planlagt subgruppeanalyse var å se på gruppen med spesielt lavt HDL-kolesterol (< 0,85 mmol/l) og høye triglyserider (2,23 mmol/l eller mer). Her ble det en reduksjon i hendelser som ikke oppnådde statistisk signifikans ($p=0,07$). Da gikk man videre med å se på subgruppen med HDL-kolesterol < 0,83 mmol/l og triglyserider $\geq 2,25$ mmol/l i en ikke-planlagt analyse. Der ble signifikans funnet (reduksjon av risiko i niacin-gruppen med hasard-ratio 0,63, $p=0,017$). Kun 13 % av studiedeltakere tilhørte denne gruppen.

Det ble diskutert videre om den antilipolytiske effekten av niacin kan ha fremmet risiko ved å overstimulere glukosefrigjøring som en mot-regulatorisk svar til det lave nivå av fettstoffer. Det ble antydnet at niacin bør gis om natten og etter et måltid for å minske disse mulige bieffekter.

Kosten – hva er nytt?

Mørk sjokolade er fremdeles sunt. Hva med fettstoffer? Mozaffarian (guruen fra Harvard) virker mindre overbevist enn andre eksperter om rollen mettede fettstoffer spiller som risikofaktor for hjerte- og karsykdom. I dag når fedmeepidemien har nådd utbredelse som ingen har forutsatt, er det viktig i folkehelse spørsmål å fokusere mindre på fett og mer på matvarevalg. Man kan spise sunt på et kosthold som er fettreduert (men sukkerinntaket økes oftest), men man kan også spise sunt på et karbohydrat-reduert kosthold, og kanskje på et fettrikt kosthold (hvis det fører til vektreduksjon og bedring i insulinresistens). Medium-kjedede fettstoffer (medium chain fatty acids - MCFA) fra kokos- og palmekjerneolje, men ikke palmefett, brennes direkte i leveren uten å bli fraktet i kylomikroner. Disse fett-typene kan øke forbreningen. Studier pågår for å se effekten av MCFA på vektreduksjon.

NYTT OM FETTSYRER

Volker Pönitz, Kardiologisk seksjon, Stavanger Universitetssjukehus

Fettsyrer og spesielt deres innvirkning på atrieflimmer representerte i år ett av hovedtemaene ved AHA med to store studier presentert som "late breaking trials". OPERA-studien hadde som mål å undersøke om behandling med n-3 flerumettede fettsyrer (PUFA) preoperativt og inntil 10 dager postoperativt eller inntil utskrivelse reduserer insidensen av postoperativ atrieflimmer hos aortokoronar bypassopererte pasienter. Studien som var randomisert, dobbelt blind og placebo-kontrollert, inkluderte 1516 pasienter. Hovedfunnene fra studien var ingen forskjell mellom pasienter behandlet med n-3 PUFA og placebo med hensyn til det primære endepunkt som var forekomst av dokumentert paroksysisk atrieflimmer av varighet > 30 sekunder. Derimot var det en grensesignifikant gevinst i favør av intervensjonsgruppen for det sekundære endepunkt, arterielle tromboembolier ($p=0,047$) og det kombinerte endepunkt arterielle tromboembolier eller død.

FORWARD-studien undersøkte n-3 PUFAs potensiale som arytmiopfyaktisk tilleggsmekasjion hos pasienter med tidligere påvist atrieflimmer. Studien som ble prematurt avsluttet pga. for lav hendelsesrate til å kunne vise en signifikant inter-gruppe-forskjell med hensyn til residiv av atrieflimmer mellom pasienter behandlet med n-3 PUFA og placebo, viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene; både for det primære endepunkt, tid til dokumentert residiv av atrieflimmer og for sekundære endepunkter.

Om det kan konkluderes med at n-3 PUFA ikke kan forebygge atrieflimmer, er fortsatt ikke entydig avklart da resultatene av studien må tolkes med forsiktighet. Basert på den lave hendelsesfrekvens manglet studien styrke, og en stor andel av pasienter var i tillegg under behandling med betablokker og amiodaron.

Fire interessante, mindre studier fra Japan undersøkte ratio mellom eicosa-pentaensyre (EPA) og arakidonsyre (AA) i forskjellige settinger: *Apical ballooning*-syn-

drom, koronar flow-reserve (CFR), utbredelsen av koronar plakk og in-stent-restenose. Nagamine og medforfattere fant holdepunkter for at en lav EPA/AA-ratio i plasma var signifikant og uavhengig assosiert til tidlig forløp av *apical ballooning*-syndrom, mens Kato og medforfattere viste en signifikant positiv korrelasjon mellom EPA/AA-ratio og CFR via MR. Forfatterne av sistnevnte studie konkluderte med en mulig betydning av EPA/AA-ratio for koronar mikrosirkulasjion, mens Nagamine postulerte en mulig patogenetisk mekanisme av EPA/AA-ratio via endotel-dysfunksjion ved Takotsubokardiomyopati. Urabe undersøkte 380 pasienter med koronar CT-angiografi. En lavere EPA/AA-ratio var i denne studien assosiert til en høyere forekomst av delvis kalsifiserte og ikke-kalsifiserte plakk samt til morfologisk vulnerable plakk. Assosiasjionen forble også signifikant etter justering for tradisjonelle risikofaktorer. Yamamoto undersøkte 98 pasienter som fikk utført PCI med metallstent i forbindelse med akutt myokardinfarkt (MI). Lav EPA/AA-ratio ved inklusjonstidspunktet var i denne studien en uavhengig prediktor for "late luminal loss" i det stentede området etter åtte måneders oppfølging (OR 4,35; 95 % KI 1,07-9,88).

Også norske sykehus var representert med to studier om fettsyrer. Ottar Nygård presenterte data fra *WENBIT*-studien, hvor man relaterte inntak av n-3 PUFA til risiko for MI hos pasienter uten diabetes, med prediabetes og diagnostisert diabetes. Det interessante hovedfunn fra denne studien var at et høyt inntak av n-3 PUFA var assosiert med signifikant redusert risiko for MI hos pasienter med diabetes, mens det var økt risiko for MI hos pasienter uten diabetes.

Vår gruppe presenterte data fra *OFAMI*-studien. Resultatene viste at langtidsintervensjion over 1 år med høydosert n-3 PUFA ikke hadde innvirkning på plasmannivået av *long pentraxin 3* (PTX3), en nyere inflammasjonsmarkør fra pentraxinfamilien som er antatt å være korrelert til vaskulær inflammasjion.

BIOMARKØRER, HVA VAR NYTT, HVA VAR UVENTET?

Cord Manhenke, Kardiologisk seksjon, Stavanger Universitetssjukehus

Sirkulerende biomarkører som hjelpemiddel i diagnose, prognose og terapivalg innen kardio-vaskulære sykdommer har vært et fokusområde på kardiologiske kongresser gjennom mange år. Generelt sett observerer jeg en mer nøktern holdning når det gjelder promotering av nye sirkulerende markører. Også ser man mer kritisk på såkalte "multimarker approaches" og etterspør i større grad hva en ny (eller etablert) sirkulerende biomarkør kan bidra med på toppen av kliniske variabler som kjønn, alder, ko-morbiditet, blodtrykk osv. Nedenfor presenteres et personlig utvalg av 5 abstrakter fra 5 ulike områder:

Galectin-3-nivåer før og 12 måneder etter hjertetransplantasjon

Organ	N	Gal-3 pre HTX ng/ml ± SD	Gal-3 post HTX ng/ml ± SD	p-verdi
Hjerte	50	19,6 ± 7,4	20,2 ± 7,4	0,56
Hjerte-nyre	6	25,9 ± 12,0	14,6 ± 1,7	0,06
Hjerte-lever	6	19,9 ± 13,3	21,9 ± 9,2	0,62

Leptin og plutselig hjertedød

Leptin er et hormon som spiller en nøkkelrolle i kroppens energiomsättning. Økning i sirkulerende leptinnivåer er assosiert med økt sympatikotonus og dårlig kardiovaskulær utkomme.

Havmoeller et al. undersøkte plasmanivåer av leptin hos 109 pasienter med plutselig hjertedød. Blodprøvene ble tatt i forbindelse med gjenopplivingsforsøket, og resultatene ble sammenlignet med en aldersjustert kontrollgruppe. I univariat-analysen fantes signifikant lavere plasmaverdier av leptin hos pasienter med plutselig hjertedød (median 2,0 (range 0,6 - 7,5) vs. 8,5 (4,6 - 14,7) ng/ml, $p < 0,0001$). I aldersjustert logistisk regresjonsanalysen resulterte en per kvartil økning av leptin i en oddsratio på 0,48 (95 % KI 0,31 - 0,73, $p = 0,0006$).

Denne inverse relasjonen er uventet. Forfatterne spekulerer ikke om bakenforlig-

gende mekanismer, men antar at det foreligger en dysregulert sympatetisk respons hos pasienter med plutselig hjertedød.

Risiko av plutselig hjertedød per kvartil økning av leptin

	Oddsratio (95 % CI)	p-verdi
Modell A*	0,36 (0,25-0,50)	< 0,0001
Modell B**	0,48 (0,31-0,73)	0,0006

* justert for leptin kvartiler, alder og overvekt (BMI > 30)

** modell A pluss statinbruk, koronarsykdom og røykestatus

Galectin (Gal)-3 nivåer er uendret etter hjertetransplantasjon

Gal-3 er en nyere biomarkør assosiert med dårlig prognose hos pasienter med hjertesvikt. Gal-3 er en markør av kardial fibrose, og eksperimentelle data antyder at Gal-3 i seg selv er en viktig mediator av kardial fibrose. Nativi et al. målte Gal-3 serum-nivåer hos 62 pasienter som ble hjertetransplantert (HTX). 2 Serumnivåene fra blodprøvetaking før HTX og 12 måneder etter HTX ble sammenlignet.

58 % av pasientene hadde forhøyete Gal-3-nivåer før HTX og 56 % 12 måneder etter HTX

Tabellen nedenfor viser at det ikke fantes signifikante forskjeller i serum Gal-3 nivåer.

Økte serumnivåer av Gal-3 før HTX var assosiert med utvikling av nyresvikt 12 måneder etter HTX (odds ratio 1,14, 95 % KI 1,02 - 1,27, $p = 0,02$).

Dataene støtter hypotesen at Gal-3 er heller en systemisk markør enn å være myokardspesifikk.

Kombinert bruk av multiple biomarkører og CT-basert kalsiumskår for prediksjon av kardiovaskulære hendelser

Nasir et al. kombinerer i denne studien CT-akkvirert kalsiumskår (CAC) med CardioSCORE (tidligere kalt AMIPre-

dict), en blodanalyse som generer et enkelt skåringssystem som setter seg sammen av sirkulerende nivåer av: apolipoprotein A1, apolipoprotein A, beta-2 microglobulin, carcinoembryogen antigen, hs-CRP, lipoprotein(a) og transferrin.3

Totalt 5 763 individer fra *Biolmage Study* (69±6 år, 44 % menn) fungerte som studiepopulasjon. Median CardioSCORE var 4,6 (IQR 3,7 – 5,6). I en oppfølgingsperiode på median 2,4 år ble det registrert 268 (4,8 %) kardiovaskulære hendelser (MACE). En økning i CardioSCORE var assosiert med en økning i MACE uavhengig av CAC, med den høyeste risikoen hos pasienter med en CAC > 400 og en CardioSCORE i den fjerde kartilen (figur).

Forfatterne hevder at kombinasjon av CardioSCORE og CAC gir komplimenterende opplysninger om pasientens framtidig risiko for MACE.

Growth differentiation factor-15 (GDF-15) skiller mellom hypertrofisk kardiomyopati (HCM) og hypertensiv venstre ventrikkelhypertrofi (H-LVH)

GDF-15 er et fjernt medlem av TGF-β cytokin-superfamilien. Under fysiologiske betingelser utskilles svake konsentrasjoner av GDF-15 av de fleste biologiske vevstyper. Nivåene øker drastisk i forbindelse med inflammasjon, vevsskade eller oksydativ stress. GDF-15 er en markør på

dårlig utkomme både ved hjerteinfarkt og hjertesvikt.

Hanatani et al. undersøkte om sirkulerende nivåer av GDF-15 kan diskriminere mellom HCM og H-LVH.4

GDF-15- og BNP-nivåer ble målt hos 62 pasienter med H-LVH og 31 pasienter med HCM. Verdiene ble sammenlignet med hverandre og med en kontrollgruppe (n=29)

Både GDF-15- og BNP-nivåer var signifikant høyere i de 2 hypertrofigrupperne sammenlignet med kontrollgruppen. Mens BNP-verdiene var signifikant lavere hos pasienter med H-LVH sammenlignet med HCM-gruppen, fant man et motsatt resultat for GDF-15 (figur). BNP og GDF-15 korrelerte positivt i H-LVH-gruppen (r=0,55, p<0,001), men ikke i HCM-gruppen (r=0,24, p=0,19). I multivariatanalysen var GDF-15 uavhengig prediktor for H-LVH (oddsratio 1,40, 95 % KI 1,03 – 1,90, p = 0,031).

Om GDF-15 er av klinisk nytte for å skille mellom HCM og H-LVH er tvilsomt, men studien genererer en del hittil ubesvarte spørsmål bak patofysiologien som gir rom for pågående forskningsstudier.

Cardiotrophin-1 (CT-1): et nytt molekyl knyttet til vaskulær fibrose og aldring

CT-1 tilhører interleukin-6-familien.

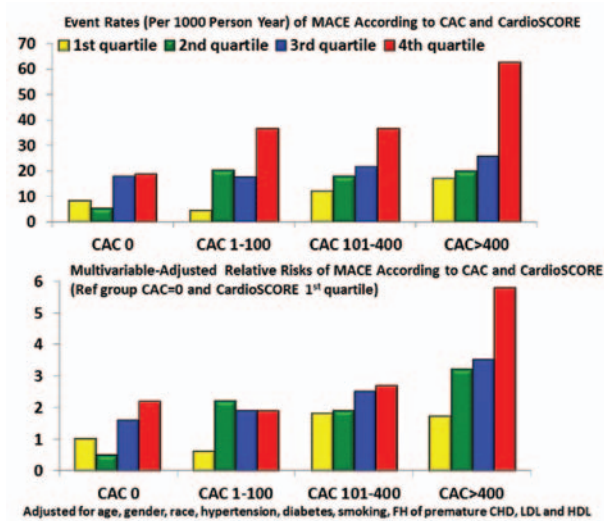
CT-1 er forhøyet ved hypertensjon og ved hjertesvikt. Lopez-Andres presenterte et

samarbeidsprosjekt mellom Zannard og Diez-gruppen, de 2 mest renommerte forskningsgruppene innen kardial fibroseforskning i Europa.5 I et dyrekspesiment med mus og rotter testet gruppen hypotesen at 1) eksess av CT-1 øker vaskulær fibrose og dysfunksjon, mens 2) CT-1-mangel påvirker levelengden ved å redusere arteriell stivhet.

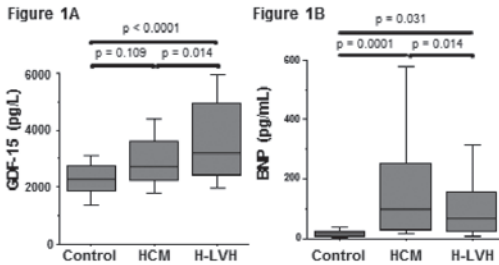
For å teste 1): Wistar

rotter ble i 6 uker behandlet med CT-1 (20 µg/kg/dag) eller vehikkel. For 2: Gruppen brukte 29 måneder gamle villtype- eller CT-1-null-mus.

Man gjennomførte både in vivo- og ex vivo-analyse av vaskulær funksjon samt immunohistokjemiske, RT-PCR, Western blot og ELISA-analyser.



Figur 1



Figur 2

Forfatterne fant ingen effekt av CT-1-behandling på blodtrykk, men man fant klare in vivo- og ex vivo-holdepunkter for økt aortal stivhet. Vaskulær media-tykkelse, kollagen og fibronectin-innhold var signifikant forhøyet i CT-1 gruppen. I motsetning viste CT-1-null-mus en klar reduksjon i ovennevnte parametere. CT-1-null-mus viste i tillegg mindre tegn til inflammasjon, apoptose og aldringsforandringer, mens DNA-reparasjonsproteiner og antioksydativ enzymaktivitet var forhøyet. CT-1 null-mus hadde en median 5 måneders lengre levetid.

Forfatterne konkluderer med at CT-1 kan være en hovedregulator for arteri-

ell stivhet og kan ha stor betydning for aldringsprosessen.

Referanser

- 1 Havmoeller R, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Circulating levels of leptin are reduced in patients with sudden cardiac arrest at the time of the event. Abstract 46. *Circulation*. 2012;126:A46
- 2 Nativi JN, Kremers WK, Hasin T, et al. Galectin-3, a biomarker of poor prognosis in heart failure remains unchanged after heart transplantation. Abstract 11369. *Circulation*. 2012;126:A11369
- 3 Nasir K, Budoff MJ, Muntendam P, et al. BiImage Study: combined use of novel biomarker panel (CardioSCORE) and computed tomography coronary calcium scores in predicting major adverse cardiovascular events. Abstract 15042. *Circulation*. 2012;126:A15042
- 4 Hanatani S, Izumiya Y, Takashio S, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful biomarker to distinguish between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive hearts. Abstract 11008. *Circulation*. 2012;126:A11008
- 5 Lopez-Andres N, Calvier L, Fay R et al. Cardiotrophin-1: a new key molecule in vascular fibrosis, arterial stiffness and senescence. Abstract 22816. Session LBS.02-Late-Breaking Basic Science Poster Session

NOVEL INSIGHTS INTO CARDIOMYOCYTE CALCIUM HOMEOSTASIS

William E. Louch, Institute for Experimental Medical Research, Oslo University Hospital and University of Oslo, KG Jebsen Cardiac Research Center, and Center for Heart Failure Research.

In the heart, contraction of individual muscle cells, called cardiomyocytes, results from calcium ions (Ca^{2+}). Specifically, electrical activation of cells during the action potential triggers the opening of Ca^{2+} channels in the cell membrane. Ca^{2+} then enters the cell where it binds to ryanodine receptors (RyRs). These receptors are located in the membrane of a compartment called the sarcoplasmic reticulum (SR) where Ca^{2+} is stored. Ca^{2+} binding to RyRs triggers their

opening, and the release of a large amount of Ca^{2+} from the SR. Thus, Ca^{2+} entering the cell through Ca^{2+} channels triggers further release of Ca^{2+} from the SR; a process called Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release. Released Ca^{2+} binds to the myofilaments triggering contraction of the cell. Relaxation occurs as Ca^{2+} is recycled into the SR and removed from the cell. Thus, Ca^{2+} homeostasis must be tightly controlled to regulate both contraction and relaxation of the heart. It is

widely accepted that disrupted Ca^{2+} homeostasis can lead to cardiac arrhythmia.

New, exciting data presented at the recent Scientific Sessions of the American Heart Association have shed further light on the processes which regulate Ca^{2+} cycling in cardiomyocytes, both in health and disease. Much of this work was focused on RyRs and their regulation. Of great debate has been the subject of RyR phosphorylation, which is believed to increase the sensitivity of RyRs to Ca^{2+} levels. There is general agreement that phosphorylation by Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) at serine 2814 is of key importance [1]. CaMKII is regulated by local Ca^{2+} levels, and in *abstract 16971*, Dries and colleagues reported that local differences in Ca^{2+} concentration result in regional differences in CaMKII activation, and thus RyR opening. Specifically, they suggested that at narrow junctions between Ca^{2+} channels and RyRs, called dyads, Ca^{2+} is elevated at high pacing rates. Thus, these sites exhibit an increased abundance of spontaneous Ca^{2+} release events, called Ca^{2+} sparks, in comparison with sites at which RyRs are not located in dyads. Further insight into CaMKII-dependent RyR regulation was provided by the group of Sandor Gyorke, in *abstract 14859*. This group has previously reported that the RyRs are functionally regulated by reactive oxygen species [2]. In their present work, they show that this regulation can occur via activation of CaMKII by these species. This has particular significance under conditions when production of reactive oxygen species is increased, such as during treatment with cardiac glycosides. Interestingly, the work of Camors et al, presented in *abstract 19322*, suggests that these important actions of CaMKII might be mediated at sites other than serine 2814. They presented data from mice with genetic ablation of both S2814 and S2808, which is a protein kinase A phosphorylation site. They observed that cardiomyocytes from these mice exhibited larger Ca^{2+} transients and an increased abundance of Ca^{2+} sparks. β -adrenergic stimulation reversed these differences, which they hypothesize indicates an importance of signaling at unknown RyR phosphorylation sites. Thus, the precise nature of RyR phosphorylation and its functional conse-

quences appears to be more complex than previously believed.

Increased RyR sensitization to Ca^{2+} and more frequent RyR openings can promote cardiac arrhythmia. Specifically, inappropriate RyR-mediated Ca^{2+} release can travel across the cell as a self-perpetuating Ca^{2+} wave. During removal of this Ca^{2+} from the cell, delayed afterdepolarizations occur, which may trigger spontaneous extra action potentials [3]. This mechanism has been shown to link RyR sensitization to arrhythmogenesis in patients with conditions such as heart failure and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). In the case of CPVT, the RyR defect results from mutations in the RyR or its associated regulatory protein calsequestrin [4, 5]. Several groups presented novel insights into the pathophysiology of CPVT, by employing mouse models. Brunello et al., (*abstract 13450*) showed that in intact myocardium from CPVT mice the refractory period between consecutive Ca^{2+} waves was reduced relative to controls. There was also greater synchronization of Ca^{2+} waves between neighbouring cells, suggesting that spontaneous release events may summate to have devastating consequences regionally across the ventricle. Two presented studies indicated that novel molecular therapies may reverse the CPVT phenotype. Denegri et al (*abstract 18712*) showed that viral gene delivery of normal calsequestrin reduced the incidence of triggered activity in mice with a calsequestrin missense mutation. Furthermore, Fukuda and colleagues (*abstract 12935*) showed that spontaneous Ca^{2+} release in CPVT mice can be attenuated by enhancing the binding of calmodulin to RyR, and thus stabilizing the RyR complex. The possible benefits for RyR stabilization may extend beyond the prevention of ventricular arrhythmia, as Faggioni et al (*abstract 13806*) reported that CPVT is additionally associated with atrial fibrillation.

Our own data (*abstract 16425*) indicate that it is perhaps not only altered Ca^{2+} sensitivity that critically disrupts RyR function in disease, but also the precise localization of RyRs. In cardiomyocytes from mice with heart failure, we observed that many Ca^{2+} sparks exhibit slow kine-

tics. These same release sites also exhibit slow Ca^{2+} release during the action potential, which de-synchronizes Ca^{2+} release across the cell, weakening contraction. By employing mathematical modeling, we have proposed that the slow sparks in failing cells result from a reduced density of RyRs in their organized functional units.

While a great deal of data focused on the RyR was presented at the meeting, interesting new work on the Ca^{2+} channel was also communicated. Like the RyR, the L-type Ca^{2+} channel is also regulated by phosphorylation from both PKA and CaMKII. PKA activity is dependent on local concentrations of cyclic AMP (cAMP), which are in turn controlled by phosphodiesterases that degrade cAMP. Mika and colleagues (*abstract 18050*) showed that the phosphodiesterase 4B isoform is particularly important in controlling L-type Ca^{2+} channel activity via β 1-adrenergic cAMP signals at the plasma membrane. When this phosphodiesterase is inhibited, higher Ca^{2+} channel activity can lead to early afterdepolarizations, spontaneous action potentials, and triggered arrhythmia. Interestingly, early afterdepolarizations may also contribute to arrhythmogenesis in some types of CPVT. In one particular RyR mutation, A486OG, altered RyR Ca^{2+} sensitivity does not occur. However, Zhao et al (*abstract 19541*) showed that the action

potential is markedly prolonged in these mice, leading to increased L-type Ca^{2+} channel activity and the chance of spontaneous action potentials. Thus, Ca^{2+} -dependent arrhythmias can result from complex interactions between various Ca^{2+} handling proteins but also regulators of action potential configuration.

References

- 1 Niggli E, Ullrich ND, Gutierrez D, Kyrychenko S, Polakova E, Shirokova N. Posttranslational modifications of cardiac ryanodine receptors: Ca^{2+} signaling and EC-coupling. *Biochim Biophys Acta* 2012.
- 2 Terentyev D, Gyorke I, Belevych AE, Terentyeva R, Sridhar A, Nishijima Y et al. Redox modification of ryanodine receptors contributes to sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in chronic heart failure. *Circ Res* 2008;103:1466-72.
- 3 Louch WE, Stokke MK, Sjaastad I, Christensen G, Sejersted OM. No rest for the weary: diastolic calcium homeostasis in the normal and failing myocardium. *Physiology (Bethesda)* 2012;27:308-23.
- 4 Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, Lupoglazoff JM, Da CA, Sebillon P et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21-e26.
- 5 Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69-74.