

AMERICAN HEART ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS 2018 10.–12. NOVEMBER CHICAGO, ILLINOIS

Flere sentrale, klinisk orienterte studier ble presentert ved AHA-kongressen, som fant sted på McCormick-senteret i Chicago.

Lars Gullestad refererer flere av disse studiene i sitt innlegg. Han tar for seg DECLARE-TIMI 58 som sammenligner SGLT2-hemmeren dapagliflozin mot placebo hos pasienter med diabetes type 2. Diabetesmedikamentet reduserte kardiovaskulær død og hospitaliseringer for hjertesvikt samlet sett, i motsetning til den mangelfulle effekten av metotrexat som ble evaluert i CIRT. Han tar også for seg EMPA-HEART Cardiolink-6 som viser at empagliflozin har en gunstig effekt på venstre ventrikkels struktur og funksjon hos type 2-diabetikere med koronar hjertesykdom. Dernest tar han for seg to hjertesviktstudier, henholdsvis TRED-HF, som er en seponeringsstudie hos pasienter med dilatert kardiomyopati, og PIONEER-HF, som viste at sacubitril/valsartan reduserer NT-proBNP.

Kjetil Rettestøl tar for seg VITAL, EWTOPIA 75, AKCEA-APO(a)-LRx og kommer også inn på CIRT i sitt innlegg. VITAL er en primærprofylaktisk, randomisert, dobbelt-blindet studie, den største i sitt slag. Denne studien viste ingen effekt av 1 gram omega-3 (EPA + DHA) på det primære endepunktet, men slo positivt ut i favør av færre hjerteinfarkter som var definert som et sekundært endepunkt, samt hos pasienter med et lavt inntak av omega-3 i dietten. I EWTOPIA 75, en åpen, randomisert studie som vurderte ezetimib i monoterapi og diett rådgivning mot diett rådgivning alene, ble det funnet en gunstig primærprofylaktisk effekt på cerebrale og kardiovaskulære hendelser hos japanere over 75 år. I en studie med AKCEA-APO(a)-LRx ble det påvist en betydelig reduksjon av Lp(a).

Frederic Kontny har referert en banebrytende randomisert, dobbelt-blindet studie, REDUCE-IT, hvor man med 4 gram rent EPA gitt til høy-risikopasienter gjennom ca. 5 år kunne påvise en signifikant reduksjon av det kombinerte endepunktet som bestod av hjertedød, nonfatale hjerteinfarkt, nonfatale hjerneslag, koronare revaskulariseringer og ustabil angina pectoris.

Undertegnede har redegjort for bruk av en liten alteplasedose ved primær PCI (T-TIME) og for tidlig vs. sen invasiv strategi ved NSTEMI (EARLY) og har dessuten inkludert 8 års langtidsoppfølging i FREEDOM-studien.

God lesning!

Dennis W.T. Nilsen
Stedlig redaktør

NYE STUDIER

Lars Gullestad, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Diabetes mellitus

The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-Timi 58 trial

Presentert av Stephen Wiviott.

Siden de første resultatene av SGLT 2-hemmere ved diabetes mellitus (DM) ble presentert i *New England Journal of Medicine* i 2015 (EMPA-REG OUTCOME) har det vært stor oppmerksomhet rundt denne behandlingen. I 2017 kom CANVAS-studien med canagliflozin, og ved årets kongress kom DECLARE-studien med dapagliflozin. Totalt ble 17 160 pasienter med type 2-DM (T2DM) med kjent eller ikke-etablert kardiovaskulær sykdom (n=10186; én eller flere risikofaktorer) randomisert til dapagliflozin eller placebo. Det primære endepunkt var sikkerhet (krevet av FDA) bestående av et kompositt av kardiovaskulære hendelser (MACE), definert som kardiovaskulær død, hjerteinfarkt eller iskemisk hjerneslag. I tillegg så man på effekten der de primære endepunktene var MACE og et kompositt av kardiovaskulær død eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt.

Etter en oppfølgingstid på median 4,2 år fant man ingen forskjell i sikkerhet. Mht. effekt var det ingen signifikant effekt av dapagliflozin på MACE-verdi (8,8 % i dapagliflozin-gruppen og 9,4 % i placebo-gruppen, hasardratio (HR) 0,93, 95 % KI 0,84-1,03, $p = 0,17$), men dapagliflozin reduserte kardiovaskulær død og hospitalisering for hjertesvikt (4,9 % mot 5,8 %, HR 0,83, 95 % KI 0,73-0,95, $p = 0,005$). Dette endepunktet ble drevet av færre innleggelser for hjertesvikt (HR 0,73, 95 % KI, 0,61 til 0,88), mens det ikke var forskjell kardiovaskulær død (HR 0,98; 95 % KI 0,82-1,17). Dapagliflozin hadde ellers en beskyttende effekt på forverring av nyrefunksjon, mens effekten på totaldødelighet ikke var signifikant (HR 0,93, 95 % KI 0,82-1,04).

DECLARE er nå den tredje store endepunktstudie med SGLT2-hemmere

ved T2DM, Mens EMPA-REG OUTCOME-studien inkluderte pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom, inkluderte både CANVAS og DECLARE en stor andel uten påvist kardiovaskulær sykdom, men med risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. Samlet sett viser studiene en signifikant effektreduksjon av hospitaliseringer for hjertesvikt med 31 %, kompositt av kardiovaskulær død og hospitaliseringer for hjertesvikt med 23 %, MACE 11 % og forverring av nyresvikt med 45 %. Mens effekten på hospitalisering for hjertesvikt og den nyrebeskyttende effekten syntes uavhengig om det var påvist kardiovaskulær sykdom eller ikke, synes effekten på MACE og kardiovaskulær død å være relatert til at det er påvist kardiovaskulær sykdom. Det er således grunn til å vurdere SGLT2-hemmere tidlig i behandling av pasienter med T2DM, spesielt med tanke på å hindre utvikling av hjertesvikt.

EMPA-HEART CardioLink-6 trial: A randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 Diabetes (T2D) and coronary artery disease.

Presentert av Subodh Verma.

I EMPA-REG OUTCOME-studien blant pasienter med T2DM og kardiovaskulær sykdom fant man at empagliflozin reduserte det primære endepunkt (kardiovaskulær død, hjerteinfarkt og slag) med 14 %, kardiovaskulær død 38 %, hospitalisering for hjertesvikt 35 % og total dødelighet med 32 %. Mekanismen for den gunstige effekten er uklar, men kan ha sammenheng med natriurese, bedret metabolisme i hjertet, bedret Na-H-utveksling i hjertet, bedret nyrefunksjon og kardiorenal fysiologi, redusert interstitielt ødem og redusert *after- og preload* samt reduksjon av veggstress. Venstre ventrikkels masse er kjent som en

sterk prediktor for kardiovaskulære hendelser inkludert død og utvikling av hjertesvikt.

Hensikten med denne studien var derfor å undersøke effekten av empagliflozin på venstre ventrikkels remodelering. 97 pasienter med T2DM, HbA1c 6,5-10 %, etablert kardiovaskulær sykdom (hjerteinfarkt eller koronar revaskularisering), eGFR > 60 ml/min/1,73m² og ejsjonsfraksjon (EF) > 30 % ble randomisert til behandling med empagliflozin eller placebo for 6 måneder. Det primære endepunkt var endring av venstre ventrikkels masse, mens sekundære endepunkt var endesystolisk og diastolisk volum og EF målt med MR.

Empagliflozin resulterte i en signifikant reduksjon av systolisk (forskjell mellom gruppene -6,7 mm Hg) og diastolisk (forskjell -2,2 mm Hg) blodtrykk og økning av hematokrit (forskjell 1,9 %). Videre resulterte empagliflozin i en signifikant reduksjon av venstre ventrikkels masse (forskjell -3,5 g/m²), mens effekten på indeksert venstre ventrikkels endesystolisk volum (LVESVI) (-1,2 ml/m²), indeksert venstre ventrikkels endediastolisk volum LVEDVI (-1,16 ml/m²) og økning av EF (+2,2 %) ikke var signifikant forskjellig.

Empagliflozin bedrer (reduserer) således venstre ventrikkels masse hos stabile pasient med T2DM med kjent koronarsykdom, men uten tegn til hjertesvikt, noe som kan være noe av forklaringen på den gunstige effekten sett i store randomiserte kontrollerte studier.

Funnet støtter opp om bruk av SGLT2-hemmere hos pasienter med T2DM, særlig pga. de spesielt gode funnene i forhold til utvikling av hjertesvikt.

Inflammasjon

The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT): low dose Methotrexate for the prevention of atherosclerotic events.

Presentert av P. M. Ridker, USA.

Inflammasjon spiller en kritisk rolle for atherotrombose. I CANTOS-studien, som ble publisert i 2017, fant man at behandling med interleukin-1 β -blokkeren canakinumab resulterte i en signifikant reduksjon av kardiovaskulære hendelser og død sammenlignet placebo hos pasienter med koronarsykdom og øket nivå av CRP (> 2,0 mg/l). Risikoreduksjonen var høyest hos dem med størst reduksjon av IL-6 og CRP. Studien var viktig som en «proof of concept»-studie for å vise at reduksjon av inflammasjon hos pasienter med kardiovaskulær sykdom kan resultere i reduksjon av kardiovaskulære hendelser.

En alternativ måte å hemme betennelse er bruk av metotreksat. Lavdose metotreksat er en billig, effektiv og mye brukt behandling for inflammatoriske tilstander, inkludert revmatoid artritt, psoriasisartritt og juvenil idiopatisk artritt.

I denne studien ble 4786 pasienter med tidligere hjerteinfarkt eller påvist koronarsykdom som i tillegg hadde enten T2DM eller metabolsk syndrom, randomisert til metotreksat eller placebo. Det primære endepunkt var sammensatt av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag, sykehusinnleggelser eller revaskularisering for angina pectoris. Etter en median oppfølging på 2,3 år ble studien stoppet. Man fant ingen effekt av metotreksat på CRP, IL-6 eller IL-1 β . Videre var det heller ingen effekt på kardiovaskulære endepunkt (HR 0,96, 95 % KI 0,79-1,16).

Studien er således nøytral i motsetning til CANTOS der man så en effekt på kardiovaskulær endepunkter, endog utvikling av lungecancer. En forklaring på diskrepansen kan være at metotreksat i motsetning til canakinumab, ikke reduserte nivåene av interleukin-1 β , interleukin-6 eller CRP, dvs. hadde ingen tilsynelatende effekt på inflammasjon.

Seponering av medikament ved dilatert kardiomyopati

Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomized trial.

Presentert Brian Haliday, Storbritannia.

Mens pasienter med dilatert kardiomyopati (DCM) tidligere hadde en alvorlig prognose er den blitt vesentlig bedre de siste årene i takt med moderne evidensbasert behandling. Mange oppnår en normalisering av ejejsjonsfraksjon (EF) og av venstre ventrikels volum. Dette kan ses hos ca. 40 % av pasientene. Slike pasienter er vanligvis unge med få komplikasjoner der prognosen er god. Et tilbakevendende spørsmål er imidlertid om det er nødvendig å fortsette med livslang medikamentell behandling, men hittil er det ikke gjennomført kontrollerte undersøkelser som har undersøkt dette.

I TRED-HF-studien ble 51 pasienter som hadde DCM med reversert remodelering, dvs. de var asymptomatiske, EF > 50 %, normalt LVEDV og normal NT-proBNP randomisert til seponering av farmakologisk behandling (n=25) eller til å kontinuere behandling (n=26). Det primære endepunktet var et tilbakefall av DCM med en reduksjon i EF på mer enn 10 % og til mindre enn 50 %, en økning i LVEDV med mer enn 10 %, en dobling av NT-pro-BNP-konsentrasjon med verdier over 400 ng/l eller klinisk tegn på hjertesvikt. Dette ville innebære at behandlinger ble gjenopprettet. Etter en oppfølgingstid på 6 måneder fikk 11 (44 %) av pasientene som seponerte medikamenter tilbakefall sammenlignet med 0 hos dem som fortsatte

Studien viser således at en stor andel av pasienter med DCM får tilbakefall dersom man forsøker å seponere behandling, og inntil man får mere robuste mål på hvem som ev. kan seponere, bør behandling fortsette på ubestemt tid.

Akutt hjertesvikt

Angiotensin reseptor- neprilysin inhibition in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: Primary results of the PIONEER-HF randomized controlled trial.

Presentert av Eric Velazques, USA.

Akutt hjertesvikt har vært en betydelig utfordring, og så langt har ingen medikamentell behandling påvirket prognosen til slike pasienter. Eksempler på slik behandling har vært nesiritid (ASCEND), tolvaptan (EVEREST) og serelaxin (RELAX). Nye studier har vært etterlengtet.

I PIONEER-HF-studien ble pasienter med akutt hjertesvikt med redusert EF og NT-proBNP > 1600 pg/ml randomisert til sacubitril/valsartan (Entresto®) eller enalapril etter at de var klinisk stabile (systolisk blodtrykk > 100 mm Hg og ingen intravenøs behandling av diuretika eller inotrope medikament). Det primære endepunkt var forskjell i endring av NT-proBNP fra utgangspunktet til uke 4 og 8 mellom gruppene. I tillegg ble sikkerhet vurdert samt kliniske hendelser (død, reinnleggelser hjertesvikt, venstre ventrikel assist device (LVAD) eller antatt for hjertettransplantasjon). 881 pasienter ble inkludert (440 randomisert til sacubitril/valsartan og 441 til enalapril). Gjennomsnittsalder var 62 år, 28 % var kvinner, EF var i gjennomsnitt 25 % og median NT-proBNP 2700 pg/ml.

Studien viste at behandling med sakubitril/valsartan sammenlignet med enalapril resulterte i en signifikant reduksjon av NT-proBNP (forskjell 29 %) og redusert antall reinnleggelser for hjertesvikt og død (forskjell 46 %), og medikamentet var godt tolerert uten forskjell i bivirkninger som hypotensjon og økning av kalium eller kreatinin etter 8 ukers behandling.

Sacubitril/valsartan kan således være et godt alternativ også ved akutt hjertesvikt.

LIPIDSTUDIER (UNNTATT REDUCE-IT)

*Kjetil Retterstøl, Institutt for medisinske basalfag, Seksjon for klinisk ernæring,
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo*

Et referat fra AHA må nødvendigvis bli et ganske subjektivt utplukk. Jeg har valgt å fokusere på fire etter min mening viktige studier. Den ene har jeg valgt fordi mye tyder på at omega-3-fettsyrer vil få økt aktualitet i fremtiden, den andre fordi det fortsatt er en del ubesvarte spørsmål når det gjelder lipidsenkende behandling på en voksende gruppe eldre personer og den tredje fordi lipoprotein lille (a) (Lp(a)) fortsatt er en ganske vanlig joker i preventiv kardiologi. Den fjerde representerer et nytt spennende felt – er anti-inflammatorisk behandling antiaterogen? Nylig viste CANTOS-studien for første gang at et antiinflammatorisk middel kan redusere kardiovaskulær risiko. Hva med det billige og potente anti-inflammatoriske middel som metotreksat – virker det? CIRT gir oss svaret.

VITAL-studien

Historiens største randomiserte kliniske studie på omega-3-fettsyrer, VITamin D and Omega-3 TrialL (VITAL) ble presentert på AHA-kongressen. En kapsel med 1 gram omega-3-fettsyrer (hvorav 840 mg EPA+DHA) versus placebo ble testet. Studien hadde en 2x2 faktorial design og testet også ut vitamin D-tilskudd i dosen 2000 IU per dag. Vitamin D-studien er publisert separat og omtales ikke her.

Hele 25 871 deltakere ble randomisert og fulgt i median 5,3 år. Studiepopulasjonen bestod av menn som var 50 år eller eldre og kvinner 55 år eller eldre, alle i USA. Det var to primære endepunkter i studien: 1) sammenslått antall hendelser med hjerteinfarkt, hjerneslag eller død av hjerte-kar-årsaker og 2) invasiv kreft. De sekundære endepunktene var antall hendelser med hjerteinfarkt, hjerneslag eller død av hjerte-kar-årsaker, analysert hver for seg uten å være slått sammen, og i tillegg antallet koronar revaskularisering, type kreftform

og antall dødsfall av kreft, samt alle alvorlige bivirkninger med særlig fokus på blødning.

Det var 386 personer som fikk et primært endepunkt i omega-3-fettsyregruppen versus 419 i placebogruppen (hasardratio (HR) 0,92, 95 % konfidensintervall (KI) 0,80-1,06, $p = 0,24$). Observert risikoreduksjon på 8 % var ikke statistisk signifikant, og det primære endepunktskriterium ble ikke innfridd.

Kreft ble diagnostisert hos 820 deltakere i omega-3-fettsyregruppen og hos 797 i placebogruppen (HR 1,03, 95 % KI 0,93-1,13, $p = 0,56$). Observert risikøkning på 3 % var ikke statistisk signifikant.

Når det gjaldt de sekundære endepunkter, fant man følgende:

- Ikke-signifikant 7 % reduksjon i antall kardiovaskulære hendelser (HR 0,93, 95 % KI 0,82-1,04)
- 28 % reduksjon i antall hjerteinfarkt (HR 0,72, 95 % KI 0,59-0,90)
- Ikke-signifikant 4 % økning i antall hjerneslag (HR 1,04, 95 % KI 0,83-1,31)
- Ikke-signifikant 4 % reduksjon i risiko for død pga. hjerte-kar-årsaker (HR 0,96, 95 % KI 0,76-1,21)
- Ikke-signifikant 3 % reduksjon i risiko for død pga. kreft (HR 0,97, 95 % KI 0,79-1,20)
- Ikke-signifikant 2 % økt risiko for totaldød (978 dødsfall totalt) (HR 1,02, 95 % KI 0,90-1,15)
- Det var ingen forskjell i alvorlige bivirkninger i placebo- og omega-3-fettsyregruppen, heller ikke blødning.

Konklusjonen er derfor at den største omega-3-fettsyrestudien som noen gang er gjort ikke innfridde på de primære endepunkter. Studien er derfor en «negativ studie» i forhold til mulig nytteverdi av marine omega-3-fettsyrer. Isolert sett representerer studien et kraftig tilbakeslag for bruk

av omega-3-fettsyrer. Det som forandrer saken, er at umiddelbart etter at VITAL ble lagt frem på AHA-kongressen ble også den betydelig mindre omega-3-fettsyrestudien REDUCE-IT lagt frem med oppsiktsvekkende sterke resultater. Derfor må resultatene i VITAL også tolkes i lys av REDUCE-IT. Noen av de viktigste forskjellene mellom VITAL og REDUCE-IT er etter min mening nevnt under. Kan manglede effekt i VITAL være influert av disse forskjellene?

1. Fire ganger høyere dose av omega-3-fettsyrer i REDUCE-IT
2. Åtte ganger høyere dose av fettsyren EPA i REDUCE-IT, der ga man ren EPA (uten DHA)
3. Deltakere i REDUCE-IT var i sekundærprofylakse, i VITAL var det primærprofylakse.
4. Deltakere i REDUCE-IT hadde lett forhøyede triglyseridverdier mot normale triglyseridverdier i VITAL

Om resultatet ville vært et annet med høyere dose er selvsagt umulig å vite, men dosen 1 gram per dag i VITAL er helt i tråd med tilsvarende resultater fra den historisk tredje største omega-3-fettsyrestudien, ORIGIN, der samme dose med omega-3-fettsyrer ble brukt.

I VITAL var HR mindre enn 1 for alle de kardiovaskulære endepunktene unntatt hjerneslag. Signifikant redusert risiko ble likevel bare oppnådd for hjerteinfarkt som var et sekundært endepunkt.

I motsetning til vanlige medikamenter så er marine omega-3-fettsyrer både mat og medisin. Ved vanlig utprøving av medikamenter er bakgrunnseksponering hos studiedeltakerne av preparatet null. Det er umulig med tillegg av virkestoffet til maten. Personer som spiser lite fisk vil få mangedoblet sitt inntak av marine omega-3 fettsyrer ved å ta 1 gram per dag, som i VITAL. På den annen side vil folk som spiser mye fisk bare få en moderat økning i inntaket. Blant dem som spiste fisk sjeldnere enn 1,5 gang per uke ble primærendepunktet signifikant redusert med omega-3-fettsyrer med 232 hendelser i placebogruppen (HR 0,81, 95 % KI 0,67-0,98). Subgruppeanalyser viste også at personer med sort hudfarge

(n=5106) hadde signifikant effekt av omega-3-fettsyrer, men om det skyldes biologi eller livsstil vites ikke. I lys av REDUCE-IT må det være lov å spekulere i om dosen 1 gram omega-3-fettsyrer per dag kanskje var for lav til å se signifikante effekt på det primære endepunktet i VITAL-studien

Kolesterolsenkende behandling på gamle mennesker

EWTOPIA 75 («Ezetimibe in prevention of cerebro- and cardiovascular events in middle- to high-risk, elderly (75 years old or over) patients with elevated LDL-cholesterol: A multicenter, randomized, controlled, open-label trial,»)

Effekten av kolesterolsenkende behandling ble undersøkt hos 3 796 eldre hjertefriske mennesker, hvorav 73 % var kvinner. Deltakerne skulle ha ≥ 1 kardiovaskulær risikofaktor som diabetes, hypertensjon, røyking, lav HDL-kolesterol, høye triglyseridverdier eller gjennomgått cerebral eller perifer karsykdom. De ble randomisert i to grupper: én som fikk ezetimib 10 mg x 1 (n = 1898) og en kontrollgruppe som ikke fikk noe (n = 1898).

Gjennomsnittsalder ved studiestart var 80,7 år (min. 75, maks 104). De inkluderte var normalvektige (kroppsmasseindeks 23 kg/m²), 22 % hadde diabetes og 78 % hadde hypertensjon. Utgangs-LDL-kolesterol var i gjennomsnitt 4,2 mmol/l, og med 10 mg ezetimib ble LDL-kolesterol redusert til 3,1 mmol/l.

Ezetimib reduserte risiko for kombinasjonen av plutselig død, hjerteinfarkt, koronar revaskulariseringsprosedyre og/eller hjerneslag) som var det primære endepunktet. HR var på 0,66 (95% KI 0,50-0,86, p = 0,002).

Både fatale og ikke-fatale kardiovaskulære hendelser ble redusert med ezetimib. HR var 0,60 (95 % KI 0,37-0,98, p = 0,04). Det var færre cerebrovaskulære hendelser i ezetimib-gruppen, men dette var ikke statistisk signifikant med HR på 0,78 (95 % KI 0,55-1,11, p = 0,17). Dette var sekundære endepunkter. Totalmortalitet var høyere i ezetimib-gruppen, men ikke signifikant med HR 1,09 (95 % KI 0,86-1,34, p = 0,43).

Det kan konkluderes at effekten av ezetimib-monoterapi var overraskende god i denne japanske populasjonen av gamle mennesker. Et relevant spørsmål er i hvilken grad resultatene fra denne studien kan generaliseres til eldre i sin alminnelighet. Likevel er dataene et argument for at bedre kontroll på LDL-kolesterol også har betydning hos de gamle.

Et nytt antisens-olignukleotid reduserer Lp(a) - resultater fra fase 2b-studie

Lp(a) er en risikofaktor for kardiovaskulær sykdom. Riktignok ikke så viktig risikofaktor som LDL-kolesterol, men særlig for dem med svært høye verdier er Lp(a) viktig. Statiner reduserer ikke Lp(a), men nye PCSK9-hemmere reduserer Lp(a) med om lag 30 %. Dette monner lite for de pasientene som har Lp(a) 10-15 ganger høyere enn normalt. Denne nye terapeutiske muligheten kan bli en viktig mulighet for å kunne gi disse pasientene adekvat terapi. I fase 1-studier ble Lp(a) redusert med 92 %.

I denne fase 2b-studien fikk pasienter som hadde høy Lp(a) og som var i sekundærprofylakse AKCEA-APO(a)-LRx i 6-12 måneder, med 16 ukers oppfølging etter avsluttet behandling. Pasientene ble randomisert til 5 armer: 20 mg, 40 mg og 60 mg gitt en gang hver 4. uke eller 20 mg hver 2. uke, eller placebo. Nesten alle pasientene var godt medikamentelt dekket med statiner og blodplatehemmere, og nesten 20 % fikk i tillegg PCSK9-hemmere.

Den mest effektive doseringen var 20 mg hver 2 uke, hvilket ga 80 % reduksjon i Lp(a). Målt i nmol/l fikk denne gruppen redusert Lp(a) med 187 nmol/l. Det ble

ikke rapport om mistenkelige bivirknings-signaler, og skal derfor settes i gang med en fase 3-studie der man skal studere effekten på kardiovaskulære hendelser. Dersom dette preparatet holder hele veien til registrering, vil en 80 % reduksjon representere en etterlengtet behandlingsmulighet for en gruppe pasienter som i dag ikke har noe effektivt behandlingstilbud.

Inflammasjon og arteriosklerose

CANTOS-studien har for første gang vist at et antiinflammatorisk legemiddel kan redusere risiko for kardiovaskulær sykdom. Preparatet brukt i CANTOS hemmet interleukin-1 β og var særdeles kostbart, så hvorfor ikke heller bruke et billig og potent antiinflammatorisk middel som metotreksat?

Paul Ridker fremla resultatene fra «The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT): low dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events». Pasienter med tidligere gjennomgått hjerteinfarkt, med diabetes type 2 eller metabolsk syndrom og småkarsykdom ble inkludert. De ble randomisert til lavdose metotreksat 15-20 mg per uke (n=2391) eller placebo (n=2395). Studien ble stoppet etter median 2,5 år fordi det var tilstrekkelig med data til å konkludere at det ikke var noen effekt på det primære endepunkt, MACE, med HR 1,0 (95 % KI 0,8-1,3), men det var mer bivirkninger i behandlingsgruppen.

Metotreksat reduserte verken IL-1 β , IL -6, CRP eller MACE, i motsetning til hva man fant i CANTOS. Derfor peker IL-1 β β IL -6 pathway seg ut som interessant å forske på for bedre å forstå inflammasjonspåvirkning av arterioskleroseprosessen.

REDUCE-IT

Frederic Kontny, Drammen hjertesenter

Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia (REDUCE-IT) (N Engl J Med. 2019; 380: 11-22)

Studien ble presentert av Deepak L. Bhatt, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA.

Studien var designet som en multisenter, randomisert, dobbelt-blindet, placebo-kontrollert utprøving av omega 3-fettsyren eikosapentaensyre (EPA) hos pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom (sekundærprevenjonsgruppen: 70 % av studiepopulasjonen) eller med diabetes og andre risikofaktorer (primærprevenjonsgruppen: 30 %). Det primære endepunktet var en kombinasjon av kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt, ikke-fatal hjerneslag, koronar revasikularisering eller ustabil angina. Det viktigste sekundære endepunktet var kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt eller ikke-fatal hjerneslag.

Inklusjonskriterier: Sekundærprevenjonsgruppen: Alder ≥ 45 år med dokumentert koronarsykdom, cerebrovaskulær-/karotissykdom eller perifer karsykdom. Primærprevenjonsgruppen: diabetes mellitus, alder ≥ 50 år og i tillegg én eller flere av følgende risikofaktorer: menn ≥ 55 år, kvinner ≥ 65 år, røyking, arteriell hypertensjon, HDL-kolesterol $\geq 1,0$ mmol/l (menn) eller $\leq 1,3$ mmol/l (kvinner), hs-CRP $> 3,0$ mg/l, renal dysfunksjon, retinopati, mikro- eller makroalbuminuri og ankel-arm-indeks $< 0,9$. Følgende tilleggskriterier gjaldt for begge grupper: fastende triglyseridverdier 1,52-5,63 mmol/l, LDL-kolesterol 1,06 - 2,59 mmol/l og på statinbehandling (\pm ezetimib) i > 4 uker før inklusjon.

Eksklusjonskriterier: Alvorlig hjertesvikt (NYHA funksjonsklasse IV), alvorlig leversykdom, HbA1C $> 10,0$ %, planlagt koronar revasikularisering, akutt/kronisk pankreatitt og fisk-/skalldyrallergi.

Studiepreparat: EPA (Vascepa®) 2 g x 2 pr. dag eller placebo-kapsler med mineralolje.

Resultat: Totalt ble 8179 pasienter inkludert i studien og randomisert i forhold 1:1. Median oppfølgingstid var 4,9 år. Median lipidverdi ved baseline var for LDL-kolesterol 1,94 mmol/l, HDL-kolesterol 1,03 mmol/l og triglyserider 2,44 mmol/l. Median endring i lipidnivåene fra studiestart til 1 års oppfølging for hhv. EPA- og placebo-gruppene var for LDL-kolesterol på hhv. +3,1 % og +10,2 % ($p < 0,001$) og for triglyserider på hhv. -18,3 % og +2,2 % ($p < 0,001$).

Det primære endepunktet forekom hos 17,2 % i EPA-gruppen og 22,0 % i placebo-gruppen (hasardratio 0,75, 95% konfidensintervall (KI) 0,68-0,83, $p < 0,001$ og «number needed to treat» (NNT) på 21 (95 % KI 15-33)). Det sekundære endepunktet (kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardinfarkt eller ikke-fatal hjerneslag) forekom hos hhv. 11,2 % i EPA-gruppen og 14,8 % i placebo-gruppen (HR 0,74, 95% KI 0,65-0,83, $p < 0,001$ og NNT 28 (95 % KI 20-47)). Kardiovaskulær død forekom hos hhv. 4,3 % i EPA-gruppen og 5,2 % i placebo-gruppen (HR 0,80, 95% KI 0,66-0,98, $p = 0,03$). Flere andre iskemiske endepunkt, herunder brå hjertedød og hjertestans, ble også signifikant redusert i EPA-gruppen.

Studiepreparatet var generelt godt tolerert, men var forbundet med øket forekomst av sykehusinnleggelse for atrieflimmer (3,2 % vs 2,1 %, $p = 0,004$) og ikke-signifikant økning i alvorlige blødninger (2,7 % vs. 2,1 %, $p = 0,06$), men ikke i antall fatale blødninger, hemorrhagiske hjerneslag, CNS-blødninger eller gastrointestinalblødninger.

Forfatterne konkluderer med at EPA 2 g x 2 sammenliknet med placebo er forbundet med en signifikant reduksjon i risiko for iskemiske hendelser inklusive kardiovaskulær død blant statin-behandlede pasienter med forhøyede triglyseridverdier.

Generelle kommentarer

Studiepreparatet som ble brukt, er et høykonsentrert, rensert EPA (98 %) uten DHA og i en høyere døgndose (4 g) enn det som tidligere har vært benyttet i tilsvarende

studier. Effekten på kliniske endepunkt er kanskje den sterkeste man har sett siden statin-studiene. Det er en konsistent effekt på tvers av en rekke iskemiske endepunkt, i tillegg sees også en trend mot redusert total-død i EPA-gruppen (HR 0,87, 95% KI 0,74-1,02). Effekten på iskemiske endepunkter var videre uavhengig av nivåene ved studiestart for triglyserider, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, og hs-CRP. Dette indikerer bl.a. at den gunstige effekten ikke synes primært mediert via reduksjon i triglyseridnivåene.

Det er diskutert hvorvidt en del av den kliniske effektforskjellen kan relateres til en ca. 10 % økning i LDL-kolestrolnivået i placebo-gruppen og om dette i seg selv er forårsaket av mineraloljen som ble brukt. Det antas at den effekten vil kunne utgjøre ca. 5 %. Forskjellen i det primære endepunktet ville i så fall ligge på ca. 20 %, hvilket er i samsvar med resultatet fra en japansk studie på et rent EPA-preparat gitt i en dose på 1,8 g daglig (JELIS-studien). Mens begge disse studiene viser signifikante effekter av rent EPA, har tidligere studier med kombinasjonspreparater (EPA/DHA) gitt i dose av 1 g per dag ikke vist noen sikre effekter (ett unntak er en italiensk studie fra pre-statin-tiden). I VITAL-studien som også ble presentert på AHA-kongressen (for referat se annet sted i denne utgaven av *Hjerteforum*) fant man imidlertid en reduksjon i myokardinfarkt (sekundært endepunkt). På tross av dette har European Medicines Agency (EMA) i

et møte i desember 2018 konkludert med at omega-3-fettsyrepreparater (EPA/DHA) ikke er effektive etter myokardinfarkt og innstilt på at denne indikasjonen skal tilbakekalles.

To punkter som fortsatt krever nærmere avklaring i fremtidige studier for å forstå resultatene av REDUCE-IT i motsetning til tidligere omega-3-fettsyrestudier, er for det første hvorvidt det finnes en dose/respons-relasjon mht. EPA og klinisk effekt. I både JELIS og REDUCE-IT oppnådde man et plasma-EPA-nivå på 170-180 µg/ml. De øvrige studiene har hatt lavere verdier. Det finnes imidlertid så langt ingen data tilgjengelig på døgndoser mellom 1,8 og 4 g, heller ikke på høyere doser enn 4 g. For det andre er det også behov for nærmere avklaring av effekter av DHA-komponenten i kombinasjonspreparatene. Tidligere studier har vist en til dels markert økning i LDL-kolesterol under behandling med EPA/DHA-preparater, spesielt hos pasienter med veldig høye triglyseridverdier. I REDUCE-IT var denne økningen på ca. 3 %, mens tidligere studier med Vascepa® 4 g per dag har vist en reduksjon i LDL-kolesterol på 2-5 %. I løpet av et års tid kommer resultatene fra STRENGTH-studien på pasienter med hypertriglyseridemi og høy kardiovaskulær risiko. Pasienter i STRENGTH er randomisert, og det gis EPA/DHA (Epanova®) 4g daglig. Denne studien vil forhåpentligvis kunne gi svar på noen uavklarte forhold vedrørende mekanismer, optimal dose og klinisk effekt av fiskeolje.

PERKUTAN REVASKULARISERING

Dennis Nilsen, Hjertemedisinsk avdeling, Stavanger universitetssjukehus

T-TIME studien: effekten av lav-dose intrakoronar alteplase på mikrovaskulær obstruksjon ved primær PCI

Presentert av Colin Berry, University of Glasgow, Skottland.

Dette var en multisenterevaluering av 20 mg alteplase vs. 10 mg alteplase vs placebo,

randomisert i forholdet 1:1:1.

Studien inkluderte 440 ST-elevasjons myokardinfarkt (STEMI)-pasienter med akutt trombotisk okklusjon av et hovedkar og symptomdebut ≤ 6 timer. Pasienter med kontraindikasjoner eller Rentrop-kollateralscore ≥ 2 ble ekskludert. Actilyse/placebo ble infundert over 5-10 min proksimalt for «culprit lesion» etter reperfusjon

og før stentimplantasjon. Gjennomsnittalderen var ca. 60 år, og ca. 60 % hadde et fremveggssinfarkt. Ca. 80 % hadde ingen blodstrøm ved angiografi. Acetylsalisylsyre 300 mg før oppstart ble gitt til 85-90 %, med moderate gruppeforskjeller. Tikagrelor eller klopidoogrel ble benyttet hos de fleste pasientene. Det ble gitt gjennomsnittlig 10 000 IE heparin i hver av gruppene. En GP IIb/IIIa-reseptorantagonist ble gitt til hhv. 16,3 %, 21,3 % og 9,7 %. Ca. 30 % fikk utført aspirasjonstrobektomi, og hos ca. 60 % ble det utført predilatasjon. Mikrovaskulært utfall ble bedømt med MR utført etter 2-7 dager og etter 3 måneder. Det var ingen forskjell i % venstre ventrikelmasse ved dag 2-7 (primært endepunkt). Troponin T-nivåene økte ved bruk av alteplase, og den høyeste dosen gav størst økning (sekundært endepunkt).

Konklusjon

Tillegg av en liten dose actilyse i tilslutning til primær PCI påvirket ikke infarktstørrelsen. Den doserelaterte økningen av troponin var forventet.

EARLY-studien: tidlig mot sen invasiv strategi ved non-ST-elevasjons myokardinfarkt (NSTEMI) uten forbehandling med ADP-reseptorantagonist.

Presentert av Laurent Bonello, Aix Marseille University, Marseille, Frankrike.

Denne studien sammenligner effekten av tidlig (< 2 timer/n=365) mot sen (12-72 timer/n=376) invasiv strategi hos intermedier og høyrisiko non-ST-elevasjons akutt koronarsyndrompasienter uten forbehandling med ADP-reseptorantagonister. Det primære kombinerte endepunktet bestod av kardiovaskulær død og nye iskemiske hendelser bedømt etter 1 måned. Pasientene ble inkludert mellom september 2016 og mars 2018. De ble randomisert til de to behandlingstidspunktene i

forholdet 1:1. Ladningsdosen med en P2Y12 ADP-reseptorantagonist ble gitt på kateteriseringstidspunktet. Gjennomsnittlig tid mellom randomisering og koronar angiografi var hhv. 1,2±2,6 og 18,2±12,1 timer. De fleste pasientene fikk utført PCI (77,9 vs 71,5 %, p = 0,1).

Etter 30 dager ble det primære endepunktet registrert hos 4,4 % ved tidlig intervensjons-behandling mot 21,3 % i senggruppen. Det drivende endepunktet var gjentatte iskemiske hendelser som vesentlig bestod av symptomer på iskemi, 71 vs. 13 tilfeller. Det var ingen signifikant forskjell i kardiovaskulære dødsfall (4 dødsfall ved sen mot 2 dødsfall ved tidlig invasiv strategi).

Kommentar

Den påviste forskjellen kan i stor grad bero på at pasientene ikke skulle være behandlet med en ADP-reseptorantagonist før hjertekateteriseringstidspunktet.

8 års oppfølging i FREEDOM-studien

Presentert av Valentin Fuster, Mount Sinai Medical Hospital, New York, USA.

FREEDOM inkluderte 1900 optimalt medikamentelt behandlede diabetikere med koronar flerkarssykdom (3-karssykdom hos 83 %). Pasientene ble randomisert til enten aortokoronar bypasskirugi (CABG) eller PCI med anvendelse av medikamentavgivende stenter. Studien viste at CABG reduserte totalmortalitet i større grad enn PCI ved gjennomsnittlig 3,8 års oppfølging.

Man har nå ønsket å vurdere om denne effekten består ved langtidsopp-

	Extended follow-up		No-extended follow-up	
	PCI (N = 478)	CABG(N = 465)	PCI (N = 475)	CABG(N = 482)
Age at randomization - yrs.	63.4±8.4	63.0±9.1	62.9±9.3	63.1±9.4
Male sex - no. (%)	337 (70.5)	314 (67.5)	361 (76.0)	344 (71.4)
Glycated hemoglobin - %	7.9±1.9	7.8±1.7	7.6±1.6	7.6±1.6
LDL cholesterol — mg/dL	91.4±32.7	93.4±37.6	93.4±37.9	92.9±36.8
Creatinine Clearance — ml/min.	89.0±50.0	86.5±34.1	90.9±37.8	90.2±45.4
Left ventricular ejection fraction	65.8±12.2	66.2±10.4	65.6±12.0	67.1±10.6
SYNTAX score	25.5±8.5	26.2±9.4	26.9±9.2	26.1±8.1
Three-vessel disease — no./total no. (%)	386/474 (81.4)	379/459 (82.6)	394/474 (83.1)	414/480 (86.3)
Use of insulin -no./total no. (%)	150/477 (31.4)	141/465 (30.3)	172/475 (36.2)	152/482 (31.5)

Tabell 1

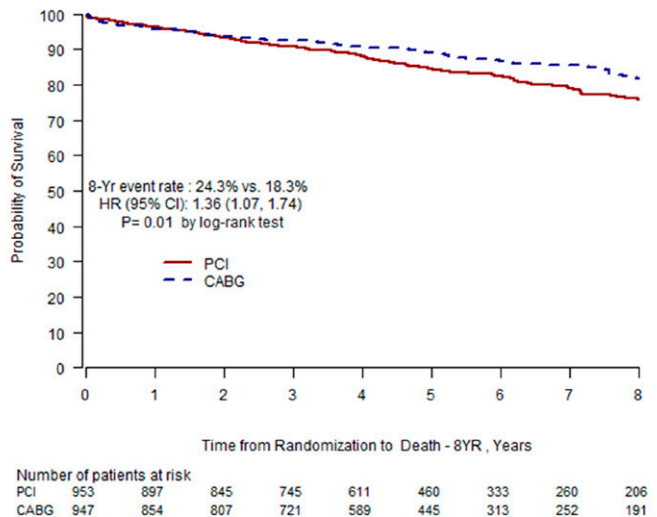
følging. 25 sentra bidro i forbindelse med langtidsoppfølgingen. 943 (49,6 %) av de opprinnelige inkluderte pasientene deltok ved 8 års oppfølgingen. Det var 478 pasienter i PCI-gruppen og 465 i CABG-gruppen. Median oppfølgingstid for samtlige inkluderte var 4,9 år (0,0-13,2) mot 7,5 år (0,0-13,2) for «FREEDOM follow-on kohorten». Utgangskaraktetika var tilsvarende i begge behandlingsgrupper i de 2 kohortene (se vedlagt tabell).

Samlet ble det registrert 314 dødsfall i løpet av hele oppfølgingsperioden (204 dødsfall i den opprinnelige studien og 110 dødsfall i FREEDOM follow-on). I PCI-gruppen ble det registrert 159 dødsfall (24,3 %) mot 112 dødsfall (18,3 %) i CABG-gruppen (HR 1,36, 95 % KI 1,07-1,74, $p = 0,01$) (se vedlagt figur 1).

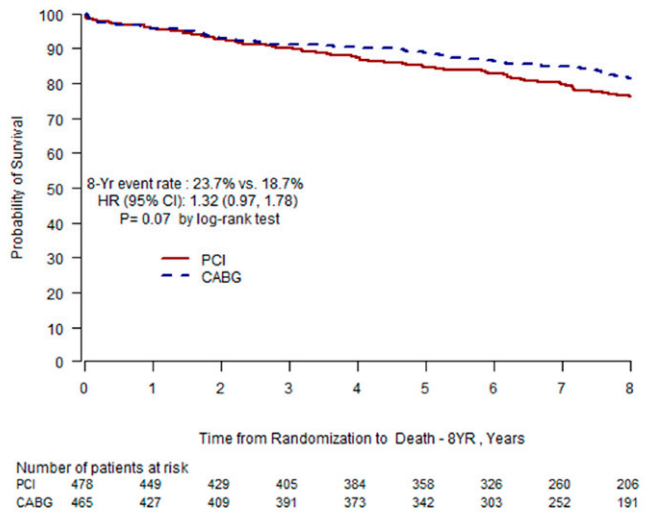
I FREEDOM follow on-kohorten ble det registrert 99 dødsfall (23,7 %) i PCI-gruppen mot 72 dødsfall (18,7%) i CABG-gruppen (HR 1,32, 95 % KI 0,97-1,78, $p = 0,07$) (se vedlagt figur 2).

Konklusjon

Langtidsoppfølgingen av de behandlede diabetikerne bekreftet fortsatt redusert totalmortalitet i CABG-gruppen sammenlignet med PCI-gruppen over en 8-års oppfølgingsperiode, men en vesentlig begrensning i FREEDOM follow-on var at kun 49,6 % av den opprinnelige populasjonen var med i studien..



Figur 1.



Figur 2.