

ESC CONGRESS 2021- THE DIGITAL EXPERIENCE 27.-30. AUGUST

Verdens største hjertekongress, den årlige kongressen til *European Society of Cardiology* (ESC), kunne heller ikke i år avholdes fysisk pga. Covid-19-pandemien. Det ble derfor for andre gang avholdt en digital kongress. Og innholdsmessig var dette ingen liten erstatning for den opprinnelige planlagte kongressen som skulle ha vært avholdt i London. Det var hele 428 sesjoner som dekket hovedområdene *digital helse, folkehelse og helseøkonomi, preventiv kardiologi, hypertensjon, koronarsykdom og akutt hjertebehandling, arytmier og device-terapi, hjertesvikt, intervensjonskardiologi og kardiiovaskulær kirurgi, hjerneslag, perifer arteriell sykdom, aortasykdom, klaffesykdom, myokard-, perikard og lungesykdom, medfødte hjertefeil og basalforskning*. Videre var det 137 industrisesjoner, og 3625 abstrakter ble presentert. På *Hot line*-sesjonene ble 18 studier presentert. Etter hver studiepresentasjon var det som vanlig en ekspertkommentar til studien, men i tillegg var det en lengre paneldiskusjon. Etter mitt syn gjorde dette at hver studiepresentasjon tok for lang tid. Ellers ble fire nye retningslinjer lagt fram: klaffesykdom, kardial pacing, preventiv kardiologi og akutt og kronisk hjertesvikt. Mange hadde sett frem til særlig de sistnevnte retningslinjene fordi det hadde vært rykter om at prinsippene for igangsetting av medikamentell behandling av kronisk hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon i stor grad ville bli endret – noe som hadde blitt bekreftet på Heart Failure 2021-kongressen i månedsskiftet juni/juli.

Her presenteres flere viktige studier fra kongressen samt norske abstrakter. Ellers blir det spennende å se om vi neste år fysisk kan møtes til ESC-kongressen som er planlagt i Barcelona.

Erik Øie

**ESC
CONGRESS
2021**
THE DIGITAL EXPERIENCE



DIVERSE *HOT LINE*-REFERATER

Erik Øie, Klinikk for medisin, Diakonhjemmet Sykehus

IAMI (Influenza vaccination after myocardial Infarction: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial)

Presentert av O. Fröbert fra Örebro i Sverige.

IAMI-studien inkluderte hospitaliserte pasienter med ST-elevasjons myokardinfarkt (STEMI, 54,5 %), non-ST-elevasjons myokardinfarkt (NSTEMI, 45,2 %) samt noen få pasienter med stabil koronarsykdom.

¾ av pasientene gjennomgikk perkutan koronar intervensjon (PCI). Pasientene ble rekruttert fra 30 sentre i 8 land gjennom 4 påfølgende influensasessonger frem til mars 2020. Gjennomsnittsalderen var 60 år, mens kun 18,2 % var kvinner. 1290 pasienter ble randomisert til influensavaksinerings, mens 1281 pasienter ble randomisert til placebobehandling.

Et kompositt primærendepunkt forekom hos 5,3 % i vaksinasjonsgruppen og hos 7,2 % i placebogruppen. Dette gir en hasardratio (HR) på 0,72 (95 % konfidensintervall (KI) 0,52-0,99; $P = 0,040$). Totaldød var 2,9 % blant de vaksinerte og 4,9 % i kontrollgruppen (HR 0,59, 95 % KI 0,39-0,89, $P = 0,010$). De fleste av dødsfallene hadde kardiovaskulær årsak: 2,7 % i influensagruppen og 2,4 % i placebogruppen ($P = 0,14$). Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i antall pasienter med hjerteinfarkt (hhv. 2,0 % og 2,4 % ($P = 0,57$)). Influensavaksinerings var som forventet assosiert med mer bivirkninger som smerte og hevelse på injeksjonsstedet, mens det ikke var forskjell i hyppigheten av alvorlige hendelser som var sjeldent i begge grupper. Resultatene fra studien ble parallelt publisert i *Circulation*.

Et problem med studien er at den ble stoppet i april 2020 etter at kun litt over halvparten av de planlagte 4400 pasientene var inkludert, noe som medfører at studien dermed har mindre statistisk styrke til å påvise forskjeller mellom gruppene.

Det å stoppe en studie før planlagt antall med pasienter er inkludert er kjent for å gi en større effekt av behandling som blir undersøkt, men det var tross alt en klar positiv effekt av influensavaksinerings i denne studien. Grunnen til at inkluderingen ble stoppet var at studiens datasikkerhets- og overvåkningskomité anbefalte dette fordi Covid-19-pandemien gjorde at det var forventet at influensahyppigheten ville bli lav og at Covid-19-relaterte dødsfall ville bli hyppige i begge grupper, noe som ville gjøre det vanskelig å tolke resultatene.

Et sentralt spørsmål som ble stilt av Filippo Crea fra Italia som kommenterte studien, er via hvilken mekanisme influensa kan være fatal hos pasienter som nylig har gjennomgått et hjerteinfarkt når den beskyttende virkningen av influensavaksine ikke ser ut til å være å hindre et nytt hjerteinfarkt. To mulige forklaringer ble fremhevet: Influensavaksinerings kan tenkes å ha gunstig immunmodulerende effekt som kan føre til mindre alvorlig postinfarkthjertesvikt, eller så kan vaksinerings føre til lavere risiko for plutselig død, f.eks. ved å redusere et arytisk substrat. Men det er jo ikke helt uvanlig at man ikke har sikker forklaring på effekt av en gunstig behandling.

Spørsmålet blir nå om vi bør tilby influensavaksine som ledd i sekundærprofylakse til pasienter som er innlagt med hjerteinfarkt, eller om dette skal overlates til fastlegene, med risiko for at pasienten ikke bestiller time eller at fastlege ikke prioriterer vaksinerings.

LOOP (Screening for atrial fibrillation with an implantable loop recorder to prevent stroke)

Presentert av J. Svendsen fra København i Danmark.

Det foregår mye forskning vedrørende screening for å oppdage atrieflimmer slik at det kan igangsettes antikoagulasjons-

behandling som forhåpentligvis kan hindre hjerneinfarkt og perifer embolisering. Det er imidlertid ikke vist at atrieflimmer detektert ved screening og igangsett antikoagulasjon forhindrer kardioembolisk embolisering.

Kontinuerlig elektrokardiografisk monitorering ved bruk av implanterbar «loop recorder» (ILR) kan bidra til deteksjon av både symptomatiske og asymptomatiske atrieflimmerepisoder. I LOOP-studien var formålet nettopp å studere om atrieflimmerscreening og igangsetting av antikoagulasjonsbehandling hvis atrieflimmer ble detektert hos risikopersoner, kan hindre utvikling av hjerneinfarkt eller systemisk embolisering.

Fire sentre i Danmark randomiserte i perioden 31. januar 2014 til 17. mai 2016 6004 personer uten atrieflimmer i alderen 70-90 år med minst én risikofaktor for å få hjerneslag (hypertensjon, diabetes, tidligere hjerneslag eller hjertesvikt) til ILR-monitorering eller vanlig oppfølging (1:3). I ILR-gruppen ble antikoagulasjon anbefalt hvis det var atrieflimmerepisoder som varte 6 minutter eller lenger. Primært utkomme var tid til første hjerneslag eller systemisk arteriell embolisering. Gjennomsnittsalder på de inkluderte var 74,7 år, 47,3 % var kvinner og 90,7 % hadde hypertensjon. Median monitoreringstid var 39,3 måneder, og median oppfølgningstid var 64,5 måneder.

Atrieflimmer ble diagnostisert hos 477 personer (31,8 %) i ILR-gruppen sammenlignet med 550 (12,2 %) i kontrollgruppen (HR 3,17, 95 % KI 2,81-3,59, $P < 0,0001$). Oral antikoagulasjon ble igangsett hos 445 personer (29,7 %) i ILR-gruppen sammenlignet med 591 (13,1%) i kontrollgruppen (HR 2,72, 95 % KI 2,41-3,08, $P < 0,0001$). Primært endepunkt forekom hos 67 personer (4,5 %) i ILR-gruppen og hos 251 (5,6 %) i kontrollgruppen (HR 0,80, 95 % KI 0,61-1,05, $P = 0,11$). Videre ble alvorlig blødning observert hos 65 personer (4,3 %) i ILR-gruppen versus 156 (3,5 %) i kontrollgruppen (HR 1,26, 95 % KI 0,95-1,69, $P = 0,11$).

Resultatene som parallelt med presentasjonen ble publisert i *The Lancet*, viser altså at screening med ILR fører til en 3 ganger økning i deteksjon av atrieflimmer hos risikopersoner og igangsetting av antikoagulasjonsbehandling, men at dette

noe overraskende ikke førte til signifikant redusert risiko for hjerneinfarkt eller systemisk arteriell embolisering og at det heller ikke var 5 år lang tidsperiode og at det heller ikke var signifikant mer alvorlig blødning. Disse funnene betyr sannsynligvis at korte episoder av atrieflimmer, og kanskje særlig asymptomatisk atrieflimmer, ikke nødvendigvis utgjør noen økt risiko for kardioemboliske hendelser på samme måte som symptomatisk atrieflimmer detektert på et vanlig EKG. Korte asymptomatiske atrieflimmerepisoder detektert over en lang tidsperiode er kanskje mer et normalfenomen enn uttrykk for atriemyopati og økt tromboembolisk risiko. Vi trenger m.a.o. mer kunnskap om relasjonen mellom korte atrieflimmerepisoder, symptomer og kliniske hendelser. Kanskje bør andre faktorer som biomarkører inkluderes for å avgjøre hvem som vil ha nytte av antikoagulasjon.

Grensen på 6 minutter med atrieflimmer for å intervensere med antikoagulasjon stammer i hovedsak fra ASSERT-studien fra 2012 (Healey JS et al. *N Engl J Med* 2012; 366; 120-9) som var en observasjonsstudie med pasienter med pacemaker, som fant at 6-minutters episoder med atrial takykardi var assosiert med 2,5 ganger økt risiko for hjerneslag. Imidlertid var pasientene stratifisert i kvartiler etter varighet av atrial takykardi, og nesten all risiko var hos pasienter med episoder som varte lenger enn 24 timer. Dette ble bekreftet fem år senere da det ble publisert en subanalyse (Van Gelder IC et al. *Eur Heart J* 2017; 38: 1339-1344) som viste at det bare var episoder over 24 timer som hadde statistisk signifikant assosiasjon med hjerneslag eller systemisk embolisering.

Det skal nevnes at det var overraskende mange i kontrollgruppen i LOOP-studien som fikk påvist atrieflimmer, 12,2 % sammenlignet med forventet 3 %. Dette kan skyldes hawthorne-effekten, dvs. at deltakere i en studie endre adferd fordi de vet at de er med i en studie. Som resultat av dette kan flere i kontrollgruppen ha blitt satt på antikoagulasjonsbehandling (13,1 %) og dermed gjort at studien ikke hadde styrke nok til å påvise en forskjell. Det var en ikke-signifikant 20 % relativ risikoreduksjon for det primære endepunktet i screeninggruppen med et konfidensintervall for HR med øvre

grense like over 1 (0,61-1,05). Men uansett om det virkelig var en reell 20 % risikoreduksjon for en kardioembolisk hendelse i screeninggruppen så var det parallelt en 26 % økt risiko for alvorlig blødning slik at den totale kliniske nytten uansett er tvilsom.

Til sammenligning kan STROKESTOP-studien som ble lagt frem på European Heart Rhythm Association (EHRA) 2021 i april og som ble publisert i samme nummer av The Lancet som LOOP-studien, nevnes. I denne studien ble alle asymptomatiske personer i alderen 75-76 år i to områder i Sverige, personer som ikke hadde atrieflimmer på EKG, randomisert til atrieflimmerscreening. Denne screeningen var imidlertid annerledes enn i LOOP-studien. I stedet for kontinuerlig overvåkning med ILR ble håndholdt singelavlednings EKG-opptaker (Zenico[®]) benyttet der det ble gjort EKG-opptak på 30 sekunder to ganger om dagen i 14 dager. Median oppfølgingstid var 6,9 år. Studiedeltakere som fikk påvist atrieflimmer, ble anbefalt antikoagulasjonsbehandling. I STROKESTOP ble det funnet en liten reduksjon (4 %, $P = 0,045$) for det primære endepunktet som inkluderte hjerneslag og systemisk embolisering og også hospitalisering for alvorlig blødning og død. Hvis man imidlertid kun hadde med personer som ble inkludert og fulgte screeningen og anbefalt behandling, var det en signifikant 24 % reduksjon i det prespesifiserte sekundærendepunktet iskemisk hjerneslag.

Flere tidligere studier (REHEARSE-AF, mStoPS, SCREEN-AF) har vist at screening med langtidsregistrering for å detektere atrieflimmer fører til at langt flere tilfeller med atrieflimmer blir oppdaget. Spørsmålet er om slik deteksjon kan føre til at flere får antikoagulasjonsbehandling og enda viktigere: om slik behandling fører til færre kardioemboliske hendelser. Det er her LOOP og STROKESTOP kommer til forskjellig konklusjon. Det er jo flere mulige årsaker til at man ikke fant signifikant gunstig effekt i LOOP-studien, mens det ble funnet positive resultater i STROKESTOP. Det sentrale er nok hvor farlig asymptomatisk/subklinisk atrieflimmer er i forhold til symptomatisk og måten man screener på samt å kartlegge betydningsfull lengde på en episode med atrieflimmer. I LOOP ble alle episoder med atrieflimmer på 6 minutter eller mer regnet

som atrieflimmer med behov for antikoagulasjon hos risikoindivider. I STROKESTOP har ganske sikkert færre personer blitt anbefalt antikoagulasjon pga. korte og asymptomatiske anfall med atrieflimmer. Sagt på en annen måte er ned til så lite som 6 minutter med atrieflimmer i løpet av median litt over 3 år av mye lavere risiko enn atrieflimmer detektert i 2 perioder av kun 30 sekunder i løpet av kun 14 dager.

Det er altså ubesvart hvor lenge en atrieflimmerepisode skal vare før det innebærer en kardioembolisk risiko der det er nyttig med antikoagulasjon. Det er mulig at den pågående ARTESiA-studien med apiksaban versus acetylsalisylsyre ved *device*-detektert subklinisk atrieflimmer kan gi oss nyttige svar.

APAF-CRT (AV junction ablation and CRT in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS)

Presentert av M. Brignole, fra Milano i Italia.

Det er tidligere vist at hos pasienter med atrieflimmer og hjertesvikt fører hjertefrekvenskontroll med atrioventrikulær (AV)-knodeablasjon og implantasjon av biventrikulær pacemaker til reduksjon i hospitalisering pga. hjertesvikt sammenliknet med farmakologisk frekvensreducerende behandling. I APAF-CRT-studien var formålet å undersøke om hjertefrekvenskontroll med AV-knodeablasjon og biventrikulær pacing (CRT) også fører til reduksjon i totaldød. CRT ble valgt for å unngå den uheldige remodelleringseffekten av kontinuerlig pacing i høyre ventrikel.

133 pasienter fra elleve sentre i Europa med uttalt symptomatisk permanent atrieflimmer med varighet > 6 måneder med smale QRS-komplekser (≤ 110 ms) og minst én sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt siste år ble randomisert til AV-knodeablasjon + CRT ($n = 63$) eller farmakologisk behandling ($n = 70$). Det var flere (57-60 %) som hadde ejsjonsfraksjon (EF) > enn ≤ 35 %. Gjennomsnittsalderen var 73 ± 10 år, og 47 % var kvinner.

Studien ble stoppet pga. påvist effekt i interimanalyse etter median 29 måneders oppfølging per pasient. Primært endepunkt

ble funnet hos kun 11 % i ablasjon + CRT-gruppen sammenliknet med 29 % i farmakologigruppen (HR 0,26, 95 % KI 0,10-0,65, $P = 0,004$). Effekten av behandling var lik i gruppen med EF $>$ og ≤ 35 %. Den estimerte dødsraten etter 2 år var hhv. 5 % og 21 % og etter 4 år 14 % og 41 %. *Number needed to treat* (NNT) i 4 år var kun 3,7. Sekundærendepunktet totaldød + sykehusinnleggelse pga. hjertesvikt var signifikant redusert (29 % vs. 51 %, HR 0,40, 95 % KI 0,22-0,73, $P = 0,002$). Resultatene fra studien ble parallelt publisert i *European Heart Journal*.

Hjertefrekvensen før behandling var 101 ± 22 i ablasjon + CRT-gruppen og 103 ± 19 i farmakologigruppen. Etter optimalisering med behandling etter 30 dager var hjertefrekvensen hhv. 70 (70-75) og 82 (65-90). Det var ikke signifikant forskjell mellom de to gruppene når en så på bruk av betablokker (81 vs. 87 %) og frekvensreducerende kalsiumblokkere (13 vs. 11 %), mens det var dobbelt så mange i farmakologigruppen som sto på behandling med digoksin (60 %) sammenliknet med ablasjon + CRT-gruppen (20 %). Det var også flere i farmakologigruppen som sto på amiodaron og sotalol, selv om forskjellen ikke var signifikant (10 % vs. 2 %). Det kan tenkes at noe av forskjell i effekt mellom gruppene var ugunstig effekt av medikamentell behandling og da særlig behandling med digoksin. Imidlertid viste sensitivitetsanalyse mtp. effekt av digoksin på det primære endepunktet konsistente resultater med primæranalysen.

Det er tidligere vist i RACE II-studien (Van Gelder IC et al. *N Engl J Med* 2021; 362: 1363-73) at kraftig frekvensreducerende medikamentell behandling til hvilepuls < 80 slag per minutt ikke ga bedre resultater enn lettere frekvensreduksjon til hvilepuls < 110 slag per minutt hos atrieflimmerpasienter. Resultatene fra APAF-CRT indikerer at raskere ventrikkelfrekvens ved atrieflimmer tåles dårligere ved hjertesvikt og/eller at hjertefrekvensreduksjon med CRT etter AV-knuteablasjon kan være mer kunstig enn medikamentell hjertefrekvensreduksjon

De nye ESC-retningslinjene for kardial pacing og CRT anbefaler CRT fremfor vanlig pacing hvis EF er subnormal, mens apikal høyre ventrikkelpacing er greit hos

pasienter som gjennomgår AV-knuteablasjon hvis de har normal EF. Siden APAF-CRT var en ganske liten studie og det var få pasienter med normal EF, endrer vel ikke denne studien alene denne anbefalingen.

FIGARO-DKD/FIDELITY analysis

Presentert av B. Pitt, Ann Arbor, USA og G. Filippatos, Athen, Hellas

Effekten av finerenon som er en ikke-steroid mineralokortikoidreseptorantagonist (MRA), har blitt studert i to studier med pasienter med kronisk nyresykdom og type 2-diabetes. FIDELIO-DKD-studien har tidligere vist at medikamentet bremser progresjonen av nyresykdom og bedrer kardiovaskulært utkomme hos pasienter med i hovedsak avansert nyresykdom og type 2-diabetes (Bakris GL et al. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229, Filippatos G et al. *Circulation* 2021; 143: 540-552). FIGARO-DKD-studien som ble presentert på årets ESC-kongress, viste at finerenon også reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med mild til moderat nyresykdom og type 2-diabetes. FIDELITY er en prespesifisert metaanalyse som kombinerer individuelle pasientdata fra FIDELIO-DKD og FIGARO-DKD. Formålet var å kartlegge sammenhengen mellom stadium av nyresykdom og effekten av finerenon på sammensatte kardiovaskulære og renale endepunkter. Nyresykdomsstadium var definert ut ifra estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) og urin-albumin:kreatinin-ratio.

Ved å analysere FIDELIO-DKD og FIGARO-DKD sammen ble 13 026 pasienter inkludert i analysene slik at man kunne oppnå mer robuste estimater av kardiorenale effekter og sikkerhet ved behandling med finerenon i tillegg til at alle alvorlighetsgrader av nyresykdom hos pasienter med type 2-diabetes var inkludert i analysene. Pasienter med eGFR 25-90 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ og urin-albumin:kreatinin-ratio 30-299 eller eGFR 25-75 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$ og urin-albumin:kreatinin-ratio 300-5000 ble inkludert. 40 % av de inkluderte pasientene hadde eGFR ≥ 60 ml/min per $1,73 \text{ m}^2$, dvs. verdier som anses som normale, men med en viss grad av albuminuri

som definerte pasientene til å ha kronisk nyresykdom.

Pasientene ble fulgt i median 3 år. Både FIDELIO-DKD og FIGARO-DKD inkluderte pasienter med type 2-diabetes med kronisk nyresykdom som sto på optimalisert behandling med renin-angiotensin-system-blokker og som hadde serum-kalium \leq 4,8 mmol/l. Pasienter med symptomatisk hjertesvikt med redusert EF ble ekskludert. Studiedeltakerne ble randomisert 1:1 til finerenon eller placebo.

Primært endepunkt var tid til første hendelse av kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt, ikke-fatal hjerneslag eller hospitalisering pga. hjertesvikt og relasjonen til eGFR og urin-albumin:kreatinin-ratio. Sekundært endepunkt var tid til første hendelse av nyresvikt, fall i eGFR på 57 % eller mer med varighet i minst 4 uker eller renal død og sammenhengen med eGFR og urin-albumin:kreatinin-ratio.

Det sammensatte kardiovaskulære endepunktet forekom hos 825 (12,7 %) pasienter i finerenon-gruppen og hos 939 (14,4 %) i placebo-gruppen som er en risikoreduksjon på 14 % (HR 0,86, 95 % KI 0,78-0,95, $P = 0,0018$). Hoveddrivener for denne gunstige effekten var en relativ reduksjon i hospitalisering pga. hjertesvikt på 22 %.

Det sammensatte nyreendepunktet ble funnet hos 360 (5,5 %) pasienter i finerenon-gruppen og hos 465 (7,1 %) i placebo-gruppen (HR 0,77, 95 % KI 0,67-0,88, $P = 0,0002$). Alle komponentene av det sammensatte nyreendepunktet var signifikant lavere i finerenon-gruppen enn i placebo-gruppen, unntatt renal død som var så sjeldent at det ikke kunne analyseres.

Når det gjelder sikkerhetsdata, var det ikke store forskjeller mellom aktiv behandling og placebo-gruppen. Men det var ikke uventet mer hyperkalemi i finerenon-gruppen (14,0 %) sammenliknet med placebo-gruppen (6,9 %). Permanent sepo-

nering av behandling pga. hyperkalemi var imidlertid sjeldent i begge gruppene (hvh. 1,7 % og 0,6 %).

FIDELITY viser altså at finerenon reduserer risikoen for kardiovaskulære og renale hendelser over hele spekteret av kronisk nyresykdom hos pasienter med type 2-diabetes, og funnene var konsistente uavhengig av eGFR og urin-albumin:kreatinin-ratio. Disse funnene indikerer at pasienter med normal eGFR, men som har albuminuri som tegn på nyresykdom, har omtrent samme effekt av finerenon på reduksjon av kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, hjerneslag og hospitalisering pga. hjertesvikt som pasienter med lavere nivåer av eGFR og dårligere nyrefunksjon. Dette kan bety at behandling med finerenon bør vurderes i tidlige stadier av nyresykdom. Det kan tenkes at man bør bli flinkere til å undersøke om diabetespasienter har albuminuri selv om eGFR ikke har blitt redusert til < 60 ml/min per $1,73$ m².

Et annet viktig funn var den relative lave insidensen av klinisk signifikant hyperkalemi sammenliknet med bruk av steroid MRA-er som spironolakton og eplerenon. Det er også verdt å merke seg at omtrent 7 % av de inkluderte pasientene også sto på behandling med en natrium (*sodium*)-glukose cotransportør-2 (SGLT2)-hemmer på inklusjonstidspunktet og at like mange sto på behandling med en glukagon-lik peptid-1 (GLP-1)-reseptoragonist. Selv om antall pasienter med disse kombinasjonene av medikamenter var for få til å konkludere, var det indikasjoner på gunstige effekter ved slike medikamentkombinasjoner. Nye medikamenter er imidlertid dyre slik at kostnad-nytteanalyser vil bli viktige. Til slutt kan det nevnes at hovedsakelig pga. resultatene fra FIDELIO-DKD har finerenon fått markedsføringstillatelse fra Food and Drug Administration (FDA) i USA fra juli i år med indikasjon behandling av pasienter med type 2-diabetes og kronisk nyresykdom.

PREVENTIV KARDIOLOGI

Maja-Lisa Løchen, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet og Hjertemedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

2021 ESC Clinical Practice Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Estimering av kardiovaskulær risiko er hjørnesteinen i de nye retningslinjene, med fokus på en stegvis behandlingstilnærming for å nå de angitte målene (1). Man tar både risikofaktorer, komorbiditeter og pasientens preferanse i betraktning. Røykeslutt anbefales for alle til tross for risiko for vektøkning. Alle anbefales 150-300 minutter per uke med moderat fysisk aktivitet og 75-150 minutter med intens aktivitet, i tillegg til en anbefaling om å redusere inaktivitet for å redusere dødelighet og sykkelighet. Det anbefales middelhavsdiett eller tilsvarende, sannsynligvis kan en skandinavisk diett være like god, og man anbefales å redusere alkoholinntaket til mindre enn 100 g per uke. I de forrige retningslinjene fra 2016 var det tatt inn et stort kapittel om forebygging på befolkningsnivå. Dette kapittelet er nå dessverre flyttet til supplementet, bortsett fra et avsnitt om luftforurensing.

STEP-studien: Intensiv blodtrykksreduksjon er gunstig for eldre hypertensivere

En kinesisk studie undersøkte om intensiv blodtrykksbehandling (systolisk blodtrykk (SBP) 110-130 mm Hg) reduserte samlet kardiovaskulært primært endepunkt mer enn standardbehandling (SBP 130-150 mm Hg) (2). 8511 pasienter i alderen 60-80 år (46,5 % menn) med SBP 140-190 mm Hg eller som tok antihypertensiva, ble randomisert og fulgt med kontroll og en app i en mediantid på 3,3 år. Blodtrykket falt gjennomsnittlig 19,4 mm Hg i intensivgruppen og 10,1 mm Hg i standardgruppen. Intensivgruppen hadde 26 % lavere risiko for det primære endepunktet sammenlignet med standardgruppen (3,5 % vs. 4,6 %,

hasardratio 0,74, 95 % konfidensintervall (KI) 0,60-0,92). Intensiv blodtrykksbehandling ga også 33 % lavere risiko for både hjerneslag og hjerteinfarkt, og det var ingen forskjell i bivirkninger mellom gruppene. Aktiv blodtrykksbehandling hos eldre til SBP mellom 110 og 130 mm Hg er trygt og bedrer prognosen hos personer mellom 60 og 80 år.

SSaSS-studien: Saltsubstitusjon kan redusere hjerneslag og død

En *Hot Line*-sesjon presenterte denne studien utført i Kina og med australske partnere, som viste at kaliumkloridholdig saltsubstitusjon som reduserte vanlig bordsaltinntak, ikke bare senket blodtrykket, men hadde gunstig effekt på harde endepunkter som blant annet hjerneslag (3). Bordsalt ble sammenlignet med saltreduert substitutt hos personer med tidligere hjerneslag eller minst 60 år og med dårlig kontrollert blodtrykk. Over 2 000 personer med gjennomsnittsalder 65,4 år ble rekruttert, og halvparten var kvinner. De ble fulgt i 4,5 år, og saltsubstitusjon reduserte risikoen for hjerneslag signifikant sammenlignet med vanlig saltinntak; 29,1 vs. 33,6 per 1,000 pasientår (risikoratio 0,86, 95 % KI 0,77-0,96). Det var ingen økt risiko for alvorlige hendelser knyttet til hyperkalemi med saltsubstitusjon.

Referanser

1. Visseren F, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021.
2. Zhang W, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021.
3. Neal B, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021.

NYTT OM HJERTESVIKT

Rune Mo. Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital, Trondheim

EMPEROR-Preserved: Empagliflozin ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon

For første gang kunne ESC presentere en studie som reduserte kardiovaskulær død og sykehusinnleggelser pga. hjertesvikt hos pasienter med hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF). Samme dag som de reviderte retningslinjene for hjertesvikt konkluderte med at vi så langt ikke har spesifikk behandling i denne pasientgruppen (1), ble EMPEROR-Preserved presentert og publisert. Studien har analysert effekten av SGLT2 (natrium (*sodium*)-glukose-kotransporter-2)-hemmeren empagliflozin ved HFpEF. Resultatene ble lagt frem av Stefan Anker (Berlin, Tyskland) i en *Hot Line*-sesjon den 27.08.21. Samtidig med presentasjonen på ESC-kongressen, ble EMPEROR-Preserved også offentliggjort med redaksjonell kommentar i *New England Journal of Medicine* (2, 3).

Mens det foreligger omfattende okumentasjon for medikamentell behandling av hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF), har studier så langt ikke vist konsistent, positiv effekt av noen medikamentklasse ved bevart ejeksjonsfraksjon. Heller ikke de reviderte, europeiske retningslinjene for hjertesvikt har funnet grunnlag for anbefalinger ut over diuretika og et terapeutisk fokus på komorbiditeter (1). En rekke SGLT2-hemmere har vært undersøkt hos pasienter med diabetes mellitus. Behandling med dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, ertugliflozin og sotagliflozin anbefales i de nye retningslinjene for å forebygge innleggelse for hjertesvikt hos pasienter med diabetes mellitus med risiko for eller ved etablert kardiovaskulær sykdom (1). Videre har både dapagliflozin og empagliflozin redusert så vel kardiovaskulær mortalitet som sykehusinnleggelser for hjertesvikt hos pasienter med HFrEF. På dette grunnlag har det vært interesse for effekten av SGLT2-hemmere også ved HFpEF.

EMPEROR-Preserved inkluderte 5988 pasienter ≥ 18 år med hjertesvikt i NYHA-klasse II-IV og ejeksjonsfraksjon (EF) > 40 %. Pasientene var i gjennomsnitt 72 år, 45 % var kvinner og 49 % hadde diabetes mellitus. Gjennomsnittlig EF angis til 54 %. Et krav til inklusjon var en verdi for NT-pro-BNP på mer enn 300 pg/ml for pasienter i sinusrytme og mer enn 900 mg/ml hos pasienter med atrieflimmer. Pasienten ble randomisert til 10 mg empagliflozin eller placebo og fulgt i gjennomsnittlig 26 måneder. 622 senter i 23 land deltok i studien.

Empagliflozin reduserte det kombinerte primære endepunktet på sykehusinnleggelse for hjertesvikt og kardiovaskulær død. Relativ risikoreduksjon var 21 % (hasardratio (HR) 0,79, 95 % konfidensintervall (KI) 0,69-0,90), absolutt risikoreduksjon 3,3 % og NNT (*number needed to treat*) på 31. Endepunktet ble i stor grad drevet av en 29 % redusert relativ risiko for sykehusinnleggelser for hjertesvikt (HR 0,71, 95 % KI 0,60-0,83). Reduksjon av relativ risiko for kardiovaskulær død var liten og ikke statistisk signifikant (HR 0,91, 95 % KI 0,76-1,09).

Totalt antall sykehusinnleggelser pga. hjertesvikt ble som sekundært endepunkt redusert med 27 % ved aktiv behandling (HR 0,73, 95 % KI 0,61-0,88). Det ble på den annen side ikke funnet gruppeforskjeller i totalmortalitet (HR 1,00, 95 % KI 0,87-1,15). Årlig reduksjon i eGFR var lavere med empagliflozin enn placebo (gruppeforskjell 1,36 ml/min/1,73 m², 95 % KI 1,06-1,66, $p < 0,001$). Med tanke på bivirkninger var hypotensjon og urogenitale infeksjoner hyppigere hos pasienter som fikk empagliflozin enn i kontrollgruppen. For øvrig var forekomsten av bivirkninger og uønskete, alvorlige hendelser tilnærmet lik i gruppene.

Resultatene i EMPEROR-Preserved var uavhengig av om pasientene hadde diabetes mellitus eller ikke. Når materialet ble analysert separat for pasienter med EF 40-49 %, EF 50-59 % og EF ≥ 60 %, ble det

påvist effekt av empagliflozin i alle strata, men effekten var ikke statistisk signifikant hos pasienter med EF \geq 60 % (HR 0,83, 95 % KI 0,69-1,10). Mistanke om heterogenitet kunne ikke bekrefte statistisk. Studien konkluderer derfor med at behandlingseffekten var uavhengig av EF.

I EMPEROR-Preserved har empagliflozin en klinisk og statistisk signifikant effekt på sykehusinnleggelser for hjertesvikt, mens effekten på kardiovaskulær og total død er hhv. liten og fraværende. Studien fant videre ingen forskjeller mellom aktiv behandling og placebo med tanke på totalt antall sykehusinnleggelser eller endring i livskvalitet (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Dette understreker at HFpEF preges av ko- og multimorbiditet som i betydelig grad bestemmer livskvalitet, sykehusinnleggelser og dødelighet, og som nok i begrenset grad påvirkes av kardiovaskulær intervensjon.

I mangel av behandlingsalternativer for hjertesvikt med bevart ejectionsfraksjon ønskes resultatene fra EMPEROR-Preserved like fullt velkommen. Reduksjonen i sykehusinnleggelser pga. hjertesvikt, i mindre grad mortalitet, er klinisk og statistisk signifikant med et forbehold om avtakende effekt ved EF \geq 60 %. I tråd med god klinisk praksis kan behandling med empagliflozin bli aktuelt hvis vår pasient oppfyller inklusjonskriteriene i EMPEROR-Preserved og kanskje fortrinnsvis hvis EF er under 60 %. I en kommentar til studien fra en av førstestefatterne til gjeldende europeiske retningslinjer for hjertesvikt, Theresa McDonagh (London, UK), antydes det at empagliflozin snart vil finne sin plass i retningslinjene som en IIa-anbefaling («*should be considered*») ved HFpEF.

Referanser

1. McDonagh TA, Metra M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021, 42: 3599-3726.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Eng J Med* 2021; 385: 1451-61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
3. Drazner MH. SGLT2 Inhibition in heart failure with a preserved ejection fraction — a win against a formidable foe. *N Eng Med J* 2021; 385: 1522-24.

Nytt i reviderte retningslinjer for akutt og kronisk hjertesvikt

Et av de naturlige høydepunktene ved ESC-kongressen 2021 var offentliggjøringen av nye retningslinjer for akutt og kronisk hjertesvikt. Samtidig med muntlige presentasjon den 27.08.21 ble retningslinjene gjort tilgjengelig digitalt (1). Det elektroniske dokumentet omfatter 127 sider og 1001 referanser. I tillegg kan omfattende bakgrunnsinformasjon og detaljert diskusjon finnes på hjemmesiden til *European Heart Journal*. I dette referatet vil *Hjerteforum* i første rekke presentere nye anbefalinger samt endringer fra tidligere retningslinjer. En detaljert gjennomgang av retningslinjene vil bli foretatt og publisert ved behandling i Norsk cardiologisk selskap (NCS) sitt kvalitetsutvalg.

Retningslinjene for akutt og kronisk hjertesvikt er utarbeidet av ESC med et betydelig bidrag fra ESC sin Heart Failure Association (HFA). Arbeidsgruppen har vært ledet av Theresa A. McDonagh (London, UK) og Marco Metra (Brescia, Italia). Fra Norge har Maja-Lisa Løchen (Tromsø) bidratt som *Document Reviewer*, Geeta Gulati (Oslo) fra NCS som representant fra *National Cardiac Societies* samt Sigrun Halvorsen (Oslo) og Maja-Lisa Løchen (Tromsø) som medlemmer i *ESC Clinical Practice Guidelines Committee*. Retningslinjene følger en tradisjonell oppbygging med graderte anbefalinger i henhold til evidensnivå. Resultater fra studier som er slutført etter publisering av de forrige retningslinjene i 2016, har gitt grunnlag for så vel nye som justerte anbefalinger. Algoritmer for så vel utredning som behandling er i noen grad forenklet. 37 tabeller og 21 figurer, mange med fargekoder som angir styrke på anbefalingene, sikrer rask tilgang til informasjon.

Definisjon, diagnose, klassifisering og utredning av kronisk hjertesvikt

Hjertesvikt defineres som før ved typiske symptomer og tegn med strukturell eller funksjonell hjertepatologi med redusert hjerteminuttvolum eller økte fyllingstrykk i hvile eller under belastning. Diagnosen baseres fortsatt på anamnese, kliniske

funn, et eventuelt patologisk EKG samt høye verdier for natriuretiske peptider og patologiske funn ved ekkokardiografi. En enkel tabell sammenfatter anbefalt grunnutredning ved mistanke om hjertesvikt: 12 kanals EKG, ekkokardiografi, røntgen thorax og blodprøver (natriuretiske peptider samt analyser mtp. komorbiditeter og etiologi).

Med tanke på fenotypisk klassifisering i henhold til EF byr de reviderte retningslinjene på en liten språklig endring. I retningslinjene fra 2016 valgte man å innføre en kategori for hjertesvikt med EF 41- 49 % som ble titulert *Heart Failure with mid-range EF* (HFmrEF). Denne klassen har beholdt forkortelsen, men HFmrEF står nå for *Heart Failure with mildly reduced EF*. Endringen baseres på *post hoc*-analyser som antyder at medikamentell behandling som har vist gunstig effekt ved HFrEF (< 40 %), også har positive effekter ved EF 40-49 %. Anbefalinger vedrørende behandling av HFmrEF er omtalt nedenfor. Forøvrig baseres klassifiseringen av HFrEF og HFmrEF utelukkende på symptomer, tegn og EF. Kravet om objektivt påvist diastolisk funksjonsforstyrrelse beholdes nå bare for hjertesvikt med bevart EF (≥ 50 %).

I nye anbefalinger for utredning bør høyresidig hjertekateterisering vurderes ved mistanke om restriktiv perikarditt, restriktiv kardiomyopati, medfødt hjertesykdom og tilstander med høyt hjerteminuttvolum (anbefaling IIa). Høyresidig hjertekateterisering kan også vurderes som ledd i utredning av hjertesvikt med bevart EF, men anbefalingen er svak (IIb). Invasiv koronarutredning har fått en noe svakere anbefaling i reviderte retningslinjer (fra IIa til IIb), samtidig som anbefalingen om koronar CT-angiografi har blitt sterkere for å utelukke koronarsykdom (fra IIb til IIa).

Medikamentell behandling av kronisk hjertesvikt

Det som umiddelbart fremstår som den største endringen i de nye retningslinjene, er at SGLT2-hemmere (dapagliflozin, empagliflozin) etableres i behandlingsalgoritmen for HFrEF. Basert på store studier med konsistente resultater får slik behandling en sterk anbefaling (I). Samtidig opprettholdes kjente, sterke anbefalinger (I) for

ACE-hemmere/angiotensin-reseptor- og neprilysin-inhibitor (ARNI), aldosteronantagonister og betablokkere. Alle angitte medikamentklasser anbefales ved redusert EF, og vi oppfordres til å initiere og trappe opp medikamentene i løpet av kort tid. Disse anbefalingene presenteres som en forenkling sammenholdt med den skjematisk medikament-for-medikament-opptrappingen fra retningslinjene i 2016. Hvordan etablering og opptrapping av fire medikamentklasser skal ivretas i klinisk praksis, sier de reviderte retningslinjene imidlertid ikke noe om. Under *Gaps in evidence* etterlyses da også studier på praktisk implementering av anbefalingene. Det er åpenbart at behandlingen må individualiseres i henhold til individuelle pasientkarakteristika generelt og med hensyntaken til nyrefunksjon, elektrolytter, hemodynamikk og komorbiditet spesielt. Som ny anbefaling kan vericiguat nå vurderes ved HFrEF for å redusere risiko for kardiovaskulær mortalitet samt sykehusinnleggelser for hjertesvikt (anbefaling IIb).

De reviderte retningslinjene gir nye, om enn svake anbefalinger for medikamentell behandling av HFmrEF. Så vel ACE-hemmere, angiotensin-reseptorblokkere, betablokkere, aldosteronantagonister som sacubitril/valsartan kan vurderes (anbefaling IIb) for å redusere død og sykehusinnleggelser for hjertesvikt. Anbefalingene baseres som angitt på *post hoc*-analyser, og det foreligger ikke spesifikke studier på pasienter med EF 41- 49 %. Som i 2016 gir retningslinjene ingen spesifikke anbefalinger for behandling av HFpEF utover diuretika ved væskeretensjon. Utredning av årsaksforhold og behandling av komorbiditet ved HFpEF har også vært tilrådd tidligere, men gis nå også en formell anbefaling (I).

ICD og CRT ved kronisk hjertesvikt

I lys av DANISH-studien som stilte spørsmål ved mortalitetsgevinsten ved ikke-iskemisk kardiomyopati, er anbefalingen om primærprofylaktisk implanterbar hjertestarter (ICD) svekket fra I (anbefales) til IIa (bør vurderes). På samme måte får kardial resynkroniseringsterapi (CRT) ved symptomatisk hjertesvikt på tross av optimal medikamentell behandling, EF ≤ 35 % og venstre grenblokk nå få svakere anbefaling

ved QRS-bredde 130-149 ms (fra anbefaling I til IIa). På den annen side styrkes anbefalingen om oppgradering til CRT hvis en pasient som allerede har pacemaker eller ICD, utvikler hjertesvikt på tross av optimal medikamentell behandling (fra anbefaling IIb til IIa).

Behandling av komorbiditet

Retningslinjene har opprettet nye og nyanterte anbefalinger for behandling av koronarys sykdom ved hjertesvikt, i godt samsvar med retningslinjer for koronarys sykdom *per se*. Det kan anmerkes at revidert anbefaling for revaskularisering er svakere enn i 2016 (fra anbefaling I til IIa) og primært rettet mot symptomatisk angina pectoris. En ny anbefaling om antikoagulasjon ved atrieflimmer hos pasienter med hjertesvikt skiller seg ikke ut fra generelle anbefalinger. Dette gjelder også en styrket anbefaling om direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK) som førstevalg ved indikasjon for antikoagulasjon (fra anbefaling IIa til I). På bakgrunn av nyere studier gis det videre en forsterket anbefaling om atrieflimmer-ablasjon hvis arytmi forverrer hjertesvikt (fra anbefaling IIb til IIa). Både kateterbasert (TAVI) og kirurgisk aortaventilimplantasjon anbefales ved aortastenose (anbefaling I), og valg av metode bør foretas i hjertemøte (anbefaling I). Funksjonell mitralinsuffisiens bør eller kan vurderes (anbefaling IIa eller IIb iht. behandlingsmål) for perkutan intervensjon hvis det ikke foreligger indikasjon for kirurgisk klaffebehandling eller koronarkirurgi.

I studier på pasienter med diabetes mellitus type 2 har SGLT2-hemmerene canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin og sotagliflozin alle vist gunstig effekt på kardiorenale endepunkter. Medikamentene får nå en generell anbefaling (I) hos diabetikere, bl.a. for å redusere risiko for hjertesvikt og kardiovaskulær død. Dette er en utvidelse av tidligere anbefalinger (IIa) for empagliflozin. Ved diabetes mellitus type 2 og etablert hjertesvikt gis også nye anbefalinger (I) for empa-, dapa- og sotagliflozin for å redusere hjertesviktinnleggelse og senke risiko for kardiovaskulær død. De reviderte retningslinjene anbefaler regelmessig screening for anemi og jernmangel hos pasienter med hjertesvikt (anbefaling I). Intravenøs korreksjon av jernmangel med

jernkarboksymaltose var omtalt i retningslinjene fra 2016, men får nå en formell anbefaling med styrke IIa (bør vurderes) for å redusere risiko for sykehusinnleggelse med hjertesvikt. Erytropoietin (EPO) ved anemi anbefales ikke (anbefaling III).

Retningslinjene fra 2021 gir anbefalinger for pasienter med hjertesvikt og kreftsykdom. Før oppstart av kreftrrettet behandling anbefales hjertemedisinsk kartlegging hos pasienter med kardiovaskulær risiko eller antatt økt kardiotoxisk risiko (anbefaling I). En slik kartlegging bør samtidig vurderes (anbefaling IIa) hos alle pasienter som skal få potensielt kardiotoxisk behandling. Ved reduksjon av EF til < 50 % eller et fall i EF > 10 % under antracyclin-behandling anbefales behandling med ACE-hemmer og betablokker (primært carvedilol) (anbefaling IIa). Både arvelig og villtype transtyretin kardial amyloidose får en ny anbefaling om behandling med tafamidis (anbefaling I).

Endringer i anbefalinger for akutt hjertesvikt

De reviderte retningslinjene klassifiserer akutt hjertesvikt i iht. klinisk presentasjon. Vi kan skille mellom akutt dekompensert (kronisk) hjertesvikt, akutt lungeødem, isolert høyre ventrikkelsvikt og kardiogent sjokk. Retningslinjene presenterer tabellerte karakteristika og flytskjema for håndtering av hver enkelt presentasjonsform. Mindre, spesifikke endringer omfatter bl.a. en sterkere anbefaling om kombinasjon av sløyfediuretikum og tiazid ved resistente ødemer (fra anbefaling IIb til IIa). Vasodilatasjon har vært en hjørnestein i behandlingen av akutt hjertesvikt, men får nå en litt svakere anbefaling og med forutsetning om systolisk blodtrykk > 110 mm Hg (fra anbefaling IIa til IIb). Bruk av opiat skal nå begrenses til pasienter med vedvarende smerter eller angst, for øvrig frarådes rutinemessig bruk (anbefaling III). Mekanisk sirkulasjonsstøtte får en sterkere anbefaling (fra IIb til IIa) som bro til bedring, bro til bestemmelse eller annen bro og fortrinnsvis ved kardiogent sjokk.

Oppgaver ved utskriving fra sykehus og avansert hjertesvikt

Før utskrivelse fra sykehus skal pasienten være normovolem og medikamentell behandling optimalisert (anbefaling I). På samme måte gis en sterk anbefaling (I) om tett oppfølging i form av første kontroll etter 1-2 uker. Så vel langtids mekanisk sirkulasjonsstøtte (VAD) som hjertetransplantasjon får nå formell anbefaling (I) ved langtømmen, alvorlig hjertesvikt på tross av all annen behandling. Også kontinuerlig medikamentell behandling med vasopressor og/eller inotrope substanser kan vurderes (anbefaling IIb) som bro til mekanisk sirkulasjonsstøtte eller hjertetransplantasjon.

Forebygging og oppfølging

Det anbefales at pasienter med hjertesvikt settes i stand til å ivareta systematisert egenomsorg for å forebygge sykehusinnleggelser og redusere mortalitet (anbefaling I). På samme måte og med samme behandlingsmål anbefales hjemme- eller institusjonsbaserte programmer for oppfølging (f.eks. hjertesviktpoliklinikker) (anbefaling I). Telemonitorering får en svakere anbefaling (IIb). Influensa- og pneumokokkvaksinerings bør vurderes hos pasienter med hjertesvikt (anbefaling IIa), så også deltakelse i treningsbasert hjerterehabilitering.

Referanse

1. McDonagh TA, Metra M et al.: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021, 42: 3599-3726.

NYTT OM DOBBELT BLODPLATEHEMMENDE BEHANDLING ETTER PCI, FFR- MÅLING (TRYKKFRAKSJONS- BESTEMMELSE), INVASIV CAROTISBEHANDLING, KORONAR ANGIOGRAFI ETTER HJERTESTANS OG ANTITROMBOSEBEHANDLING ETTER TAVI

*Olaf Rødevand, Seksjon invasiv kardiologi på Ahus Gardermoen,
Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus*

Gode resultater med kortvarig dobbelt blodplatehemmende behandling etter PCI blant pasienter med høy blødningsrisiko i MASTER-DAPT-studien, men ikke så bra for pasienter med akutt koronarsyndrom i STOPDAPT-2 ACS-studien

Den optimale varigheten av dobbelt blodplatehemmende behandling (DAPT) etter PCI med medikamentavgivende stenter er fortsatt usikker.

I MASTER DAPT-studien ble 4434 pasienter med høy risiko for blødning inkludert. De hadde gjennomgått PCI og fått implantert en sirolimus-avgivende stent med bionedbrytbar polymer: Ultimaster fra Terumo. Pasientene ble inkludert etter at de hadde gjennomført én måned med DAPT. De ble randomisert til å fortsette med bare én blodplatehemmer videre eller DAPT i ytterligere minst 5 måneder. Unntaket var dem som sto på oral antikoagulasjon (36 %

av studiedeltakerne). Disse ble randomisert til ytterligere 2 eller 5 måneder med DAPT. Enkel blodplatehemmende behandling besto av acetylsalisylsyre (31 % av pasientene) eller en P2Y₁₂-inhibitor (klopidogrel blant 54 % av pasientene, tikagrelor blant 14 %). Etter randomisering ble klopidogrel brukt som blodplatehemmer blant 79 % ved lenger DAPT. Hendelser ble telt opp 11 måneder etter randomiseringen (12 måneder etter PCI).

Det var tre primære samle-endepunkter:

- Negative kliniske hendelser (død uansett årsak, hjerteinfarkt, hjerneslag eller alvorlig blødning) var lik. Det forekom blant 7,5 % i gruppen med kort DAPT-periode mot 7,7 % i gruppen med lenger DAPT-periode (konfidensintervall (KI) -1,80 til 1,33, $p < 0,001$ for ikke-underlegenhet).
- Betydelige negative hjerte- eller hjernehendelser (død uansett årsak, hjerteinfarkt eller hjerneslag) var også av lik størrelsesorden. Det forekom blant henholdsvis 6,1 % og 5,9 % av pasientene (KI -1,29 til 1,51, $p < 0,001$ for ikke-underlegenhet).

- Det var færre store eller klinisk relevant mindre blødninger ved kortere DAPT. Dette forkom hos henholdsvis 6,5 % og 9,4 %. (KI -4,40 til -1,24, $p < 0,001$ for overlegenhet).

Konklusjonen var at mer kortvarig DAPT ikke var dårligere enn lenger DAPT-behandling med en median varighet på 193 dager - med hensyn til forekomsten av store bivirkninger i hjerte eller hjerne og var assosiert med en lavere forekomst av større blødninger eller klinisk relevante mindre blødninger.

Gjennomsnittsalderen på pasientene var 76 år, 69 % var menn, 24 % hadde diabetes mellitus, 19 % kronisk nyresykdom, 19 % hjertesvikt, 12 % tidligere hjerneslag, 10 % perifer karsykdom og 36 % sto altså på oral antikoagulasjon. Pasienten var ikke selektert mht. koronar diagnose eller antall lesjoner eller stenter. 50 % ble behandlet for kronisk koronarsykdom og ca. 50 % for akutt koronarsyndrom (inkludert 12 % med ST-elevasjons myokardinfarkt (STEMI), 25 % med non-STEMI (NSTEMI)).

Av begrensninger kan nevnes at det var holdepunkter for at bare 4 % av pasienten som ble screenet, ble inkludert og at disse bare representerte ca. 22 % av de pasienten man antok var kvalifiserte. Det ble også påpekt at varigheten på DAPT blant pasienter som sto på oral antikoagulasjon i studien var lenger enn det som nå er anbefalt i internasjonale retningslinjer. Pasienter med in-stent-restenose eller stent-trombose ble ikke inkludert. Det ble også advart med at man ikke direkte kan overføre resultatene til pasientgrupper med mindre blødningsfare eller der andre stenter benyttes.

Studien ble samtidig publisert i *New England Journal of Medicine*.

STOPDAPT-2 ACS

Resultatene i MASTER-DAPT-studien sto i kontrast til resultatene fra en annen DAPT-studie som ble presentert: STOPDAPT-2 ACS. Resultatene fra sistnevnte studie tyder på at det er begrensninger i hvor kort DAPT-perioden bør være ved akutt koronarsyndrom / høyere tromboserisiko. I STOPDAPT-2 ACS-studien ble 2988 pasienter med akutt koronarsyndrom slått sammen

med 1148 pasienter med akutt koronarsyndrom fra den tidligere STOPDAPT-2-studien. Her var det opprinnelig overvekt av stabile pasienter. Dette utgjorde til sammen 4136 pasienter som hadde gjennomgått et akutt koronarsyndrom. 56 % hadde hatt et STEMI, 20 % NSTEMI og 24 % ustabil angina pectoris.

I STOPDAPT-2 ACS-studien nådde én måned DAPT med klopidogrel ikke kriteriet for ikke-underlegenhet når det ble sammenlignet med 12 måneder med klopidogrel-basert DAPT. Det kombinerte primære endepunktet kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, stenttrombose, hjerneslag og TIMI større/mindre blødning i løpet av 12 måneder inntraff blant 3,2 % ved kort DAPT mot 2,8 % ved 12 måneders DAPT (hasardratio 1,14, 95 % konfidensintervall 0,80-1,62, $p = 0,06$ for ikke-underlegenhet). Kort DAPT ga mindre blødning etter BARC 3/5-kriteriene: 0,5 vs. 1,3 %, men omtrent dobbelt så mange hjerteinfarkt: 1,6 % vs 0,9 % ($p < 0,05$).

Over 90 % hadde gjennomgått intravaskulær ultralyd (IVUS)- eller optisk koherenstomografi (OCT)-kontrollert PCI. Det innebærer at kvaliteten på PCI-behandlingen burde være godt sikret. Gjennomsnittsalder var 67 år, 79 % var menn og 30 % hadde diabetes.

Man benyttet Xience-stenten, en kobolt-krom-stent der everolimus-frigjøres via et ikke-absorberbart polymerdekke. Denne stenten er mye brukt i Norge.

Kommentar

Det er flere forskjeller mellom disse to studiene: i pasientpopulasjon, klinisk presentasjon (høy blødningsrisiko versus akutt koronarsyndrom) og stenttype.

Hva har andre studier vist? Også andre studier har støttet kortere behandlingstid med DAPT. I 2019 ble den første STOPDAPT-2-studien presentert. Blant over 3000 lav-risiko-PCI-pasienter var 1 måned med DAPT og deretter klopidogrel alene i 11 måneder ikke underlegen 12 måneder DAPT med acetylsalisylsyre og klopidogrel. I denne studien var også Xience-stenten benyttet. Men her var det overvekt av stabile pasienter.

I GLOBAL LEADERS-studien ble nesten 16 000 pasienter inkludert uavhengig

av blødningsrisiko, dog uten oral antikoagulasjonsbehandling. Her var 1 måned med DAPT og deretter tikagrelor i monoterapi opp til 24 måneder ikke underlegen standard 12 måneder DAPT fulgt av acetylsalisylsyre i monoterapi opp til 24 måneder. Det var ingen tydelige tegn på forskjeller i gruppene med eller uten ustabil koronarsyndrom. Her var en biolimus-frigjørende stent med biodegraderbar polymeroverflate benyttet (BioMatrix). Dette ble også publisert i 2019.

I TWILIGHT-studien ble 9000 pasienter med både høy risiko for blødning og trombose randomisert til tikagrelor alene eller kombinert med acetylsalisylsyre etter 3 måneder med DAPT. Her var flere vanlige medikamentavgivende stenter benyttet. Heller ikke her var det noen nedside med den korteste DAPT-behandlingsstiden på 3 måneder etterfulgt av tikagrelor i monoterapi opp til ett år. Det var færre blødninger. Nær to tredjedeler av pasientene hadde hatt ustabil angina pectoris eller NSTEMI, mens ingen hadde hatt STEMI.

Vi mangler data på at stener med bioabsorberbar dekke/polymer er tryggere enn dem med ikke-absorberbar polymer.

Kortere DAPT gir mindre blødning. Pasienter med ustabil koronarsyndrom har høyere tromboserisiko med klopidogrel i monoterapi etter en måned enn forlenget DAPT. Ved ustabil koronarsyndrom foretrekkes gjerne en mer potent blodplatehemmer som tikagrelor eller prasugrel, i henhold til retningslinjene. Da er nytten av forlenget behandling med tillegg av acetylsalisylsyre mer usikker.

Det er ikke så lett å konkludere krystallklart her. I påvente av hva nyere retningslinjer angir synes det akseptabelt med vesentlig kortere behandlingstid med DAPT enn 6-12 måneder - ikke minst der man er mer bekymret for blødningsrisiko enn tromboserisiko. Men monoterapi med klopidogrel allerede etter 1 måned kan synes for tidlig hos enkelte pasienter med akutt koronarsyndrom, men brukes jo sjeldent. Og ikke alle stenter har god dokumentasjon for kort behandlingstid.

Stenting av arteria carotis gir tilnærmet like resultater som carotiskirurgi i ACST-2-studien

I denne studien ble 3625 pasienter med asymptomatisk carotisstenoser randomisert til carotiskirurgi eller stenting. Pasientene skulle være egnet til begge behandlingsmetoder. Sentra fra 33 land deltok, og intervensjonen skulle utføres av erfarent personell som kunne dokumentere lav komplikasjonsrate. Det er den største intervensjonsstudien på carotisstenoser til dags dato. Det ble sagt at studien doblet antall pasienter som har deltatt i en slik randomisert studie av asymptomatiske carotisstenoser. Inklusjonskriteriet var at stenosen skulle være minst 60 % vurdert ved ultralyd/doppler, at man var usikker på hva som var beste behandlingsmetode og at lesjonen ikke hadde gitt symptomer det siste halve året. 70 % var menn. Gjennomsnittsalder var 70 år.

Etter 30 dager var risikoen for død, hjerteinfarkt eller hjerneslag (uansett hvor alvorlig) 3,9 % ved stenting og 3,2 % ved kirurgi ($p = 0,26$). Det var en noe høyere risiko for prosedyrerelaterte ikke-funksjonsbegrensende («non-disabling») hjerneslag ved stenting (48 mot 29, $p = 0,03$), men det inkluderte også 15 mot 5 slag som ikke medførte noen restsymptomer. Prosedyrerelatert død eller funksjonsbegrensende hjerneslag var 0,9 % mot 1,0 %.

Etter 5 år var forekomsten av ikke-prosedyrerelaterte fatale eller aktivitetsbegrensende («disabling») hjerneslag 2,5 % i hver behandlingsgruppe. Forekomsten av et hvilket som helst ikke-prosedyrerelatert hjerneslag var 5,3 % ved stenting og 4,5 % ved kirurgi (relativ risiko 1,16, $p = 0,33$). Det ble likevel konkludert med at de to prosedyrene medførte samme risiko og nytte, der ikke spesielle forhold taler for den ene. Enda lenger tids oppfølging vil kunne være nyttig.

Studien er allerede publisert i *Lancet*. I den artikkelen nevnes det i diskusjonen at det nå er mye og forbausende lik evidens for både symptomatiske og asymptomatiske pasienter med carotisstenoser, at kirurgi er lett, ikke-signifikant bedre enn stenting,

i hvert fall for ikke-aktivitetsbegrensende hjerneslag.

Kommentar

Tidligere studier har vist at vellykket carotiskirurgi på asymptomatiske pasienter om lag halverer risiko for senere hjerneslag. Det er også påvist at dette ikke influeres mye av kjønn, alder eller bruken av effektiv medikamentell behandling. Pasientene tar en viss «nå-risiko» mot en lavere fremtidsrisiko. Den absolutte gevinsten har vært større ved intervensjon på pasienter som nylig har hatt symptomer. Denne studien bidrar ikke til klargjøring av selve indikasjonsstillingen. Den belyser bare resultatene på asymptomatiske pasienter der beslutningen om intervensjon allerede er tatt.

Umiddelbar koronar angiografi av pasienter med hjertestans uten ST-elevasjon gir ikke mortalitetsgevinst i forhold til mer utsatt og selektiv utvelgelse

I TOMAHAWK-studien ble 554 pasienter fra 31 sentra i Tyskland og Danmark randomisert. De hadde blitt resuscitert fra hjertestans utenfor sykehus og hadde ikke ST-elevasjon på EKG. Den ene gruppen ble sendt umiddelbart til koronar angiografi. Alternativet var en forsinket eller selektiv angiografi etter minst én dags venting. Gjennomsnittlig ventet pasientene 2 dager. 95 % i straks-gruppen gikk til angiografi mot 65 % i forsinket gruppe. Etter 30 dager hadde 54 % i straks-gruppen dødd mot 46 % i forsinket gruppe ($p = 0,06$). Også når det gjaldt det andre primære endepunktet sammensatt av død eller alvorlig neurologisk skade etter 30 dager, var det en grensesignifikant effekt i favør av forsinket angiografigruppe (64 % mot 56 %). Det var ellers ingen forskjell på gruppene i forskjellige trykghetsendepunkter (blødning, hjerneslag, nyresvikt mm). Det var heller ikke noen forskjellig i troponin-verdier mellom gruppene.

En eller flere stenoser som ble vurdert som årsak til hjertestansen ble funnet blant 38 % i straks-gruppen og 43 % i for-

sinket gruppe. I begge gruppene fikk ca. 78 % målstyrt temperaturbehandling. Ca. 40 % ble revaskularisert koronar i begge grupper. Majoriteten av pasientene som døde gjorde det av alvorlig anoksisk hjerneskade eller sirkulasjonskollaps. Eventuelle positive seneffekter av revaskularisering mht. hjertefunksjon ble ikke fremlagt.

Systematisk FFR-måling (trykkfraksjonsbestemmelse) av alle relevante koronarkar var ikke nyttig mht. ressursbruk og livskvalitet i RIPCORD 2-studien

I denne litt spesielle studien fra Storbritannia ble 1100 pasienter med stabil angina pectoris eller NSTEMI inkludert. Man utførte FFR-måling av alle relevante epikardiale koronarkar med minst 30 % diameterinnsnevring blant den halvparten som ble randomisert til FFR-måling i tillegg til koronarangiografi. Dette er en langt mer utstrakt bruk av FFR-målinger enn dagens praksis. I gjennomsnitt ble det utført FFR-måling av 4 kar per person. Dette medførte lenger prosedyretid (gj.sn. 69 mot 42 minutter ved kun angiografi), mer røntgenkontrastvæske (206 mot 146 ml) og større stråledose (6608 mot 5029 cGy/cm²), alle $p < 0,001$. I tillegg var det 1,8 % komplikasjoner ved FFR, for det meste disseksjoner.

Noe overraskende var det ikke signifikant forskjell mellom de randomiserte gruppene i antall pasienter som ble allokert til optimal medisinsk behandling eller tillegg av PCI eller aortokoronar bypasskirurgi. Men flere pasienter som ble randomisert til angiografi alene, trengte senere tilleggsundersøkelser.

De primære endepunktet sammensatt av kostnader, livskvalitet og anginastatus etter ett år var ikke forskjellig. Heller ikke var det forskjell i forekomsten av hardere kliniske endepunkter, noe studien vel heller ikke hadde tilstrekkelig styrke til å finne.

Kommentar

Jeg er usikker på om denne studien tilfører mye praktisk nytt. Det er ikke overraskende

at det ikke er kostnadsbesparelse, da en FFR-wire koster minst like mye som tre vanlige stenter. Det var også en lavrisikogruppe som ble inkludert, og en grenseverdi for inklusjon på 30 % diameterstenose synes meget lav. Studieleder sa at de ofte ser at det blir positive FFR-verdier av slike lavgradige lesjoner. Dersom det ikke er lange, multiple eller kompliserte lesjoner er en 50 % diameterstenose på høyre kransåre eller Cx nesten aldri FFR-positiv etter min erfaring, mens en LAD-stenose godt kan være det. FFR gir i praktisk hverdag ofte støtte for å unnlate å intervensere på en moderat stenose. At det ikke er forskjell i angina er noe overraskende, men mange sendes i dag til angiografi uten klassisk angina, og intervensjonsraten var lik i de to gruppene, så evt. nytte av FFR er nok uansett betydelig utvannet i denne studien. Debattantene tok til orde for å ikke endre dagens praksis og FFR-anbefalinger.

Edoksaban ikke bedre enn warfarin som post-TAVI-antikoagulasjon i ENVISAGE-TAVI AF – men ga noe høyere risiko for alvorlig blødning

I den tidligere publiserte ENGAGE AF-TIMI 48-studien viste edoksaban seg ikke-underlegen warfarin mht. hjerneslag og systemisk embolier og reduserte blødningsfaren i en pasientpopulasjon med atrieflimmer. Her var ikke pasienter som hadde gjennomgått transkutan aortaklaffimplantasjon (TAVI) med.

I ENVISAGE-TAVI AF-studien ble 1426 pasienter med gjennomsnittsalder 82 år randomisert til edoksaban eller warfarin knappe 3 døgn etter TAVI. De aller fleste hadde hatt atrieflimmer allerede før prosedyren. Edoksabandosen var 60 mg daglig, men nesten halvparten av pasienten fikk halvert dose etter prespesifiserte kriterier. For warfaringruppen var gjennomsnittlig tid i terapeutisk område 64 %. Ønsket INR var 2-3, noe lavere for japanske pasienter. Henholdsvis 30 % av edoksabanbrukerne og 41 % av warfarinbrukerne kuttet ut studiemedikasjonen i løpet av studien. Median oppfølgingstid var 540 dager. Enkelt

blodplatehemmende behandling var tillatt gjennom hele studieperiode, mens DAPT var tillatt de 3 første månedene. 40 % av pasientene fikk ikke tillegg av blodplatehemmer etter randomisering. Blant de 60 % som fikk en blodplatehemmer i tillegg til antikoagulasjon var det nokså jevnt fordelt mellom acetylsalisylsyre og P2Y₁₂-hemmer, mens bare 10 % fikk DAPT.

Det primære sammensatte endepunktet (død uansett årsak, hjerteinfarkt, iskemisk hjerneslag, systemisk tromboembolisme, klaffetrombose eller større blødning) var 17,3 per 100 personår i edoksabangruppen mot 16,5 i warfaringruppen (hasardratio 1,05, 95 % KI 0,85-1,31, p = 0,01 for ikke-underlegenhet).

Ser man på forekomsten av alvorlig blødning alene, var den hhv. 9,7 og 7,0 per 100 pasientår (p = 0,93 for ikke-underlegenhet). Forskjellen besto vesentlig i hyppigere gastrointestinale blødning blant edoksaban-brukerne, til tross for at de fleste som blødde sto på H2-blokker. Forekomsten av intrakranial eller fatal blødning var lav og lik i de to gruppene. Død uansett årsak var ikke signifikant forskjellig, men numerisk best ved edoksaban: 10,0 mot 11,7 per 100 pasientår. Studien er publisert i *New England Journal of Medicine*. Forfatterne påpeker at gjennomsnittsalderen i denne studien var høy, 82 år. En post hoc-analyse viste at pasienter som sto på blodplatehemmer kunne ha høyere blødningsforekomst med edoksaban enn warfarin. Forekomsten var lik blant dem som ikke brukte blodplatehemmer. Forfatterne påpeker at en slik post hoc-analyse bare er hypotesegenerende.

Kommentar

I den nylig publisert Atlantis-studien kom full dose apiksaban ikke bedre ut en konvensjonell behandling, enten det var indikasjon for warfarin eller bare blodplatehemmer (singel eller dobbel), etter TAVI. Det var imidlertid ikke økt blødning med apiksaban i den studien.

I Galileo-studien ble moderat dose rivaroksaban (10 mg) pluss acetylsalisylsyre de første 3 måneder etter TAVI sammenlignet med vanlig blodplatehemmende behandling (DAPT i 3 måneder, deretter enkel blodplatehemmer). Studien ble stoppet prematurt pga. økt forekomst av sam-

leendepunktet død, tromboembolisme eller alvorlig blødning i rivaroksabangruppen.

Et ESC-basert konsensusdokument om antitrombotisk behandling etter TAVI ble publisert i *European Heart Journal* i juni 2021. Hvis det er behov for oral antikoagulasjon, anbefales det som monoterapi. Hvis det ikke er behov for oral antikoagulasjon,

anbefales blodplatehemmer med acetylsalicylsyre eller klopidoogrel i monoterapi. Hvis det er utført PCI siste 3 måneder, anbefales ekstra tillegg av en blodplatehemmer til begge grupper. Det påpekes at man mangler studier som fremhever en av de nyere orale antikoagulasjonsmidlene fremfor warfarin etter TAVI.

COVID-19-INFEKSJON - INNSIKT FRA IKKE-INVASIV BILDEDIAGNOSTIKK

Jorun Tangen, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Det var i år – naturlig nok – mange abstrakter som presenterte studier om COVID-19. Her er et lite utvalg av noen bildediagnostikk-studier som har undersøkt pasientene etter gjennomgått infeksjon.

Jorun Tangen presenterte en norsk multisenterstudie utgående fra Oslo universitetssykehus. Forfatterne har undersøkt hjertefunksjonen med ekkokardiografi 3 måneder etter utskrivelse fra sykehusinnleggelse med COVID-19-infeksjon. Tidligere har noen studier med magnetisk resonanstomografi (MR) vist funn av inflammasjon i myokard og hjerteinvolvering i opptil 78 % av tilfellene, mens andre MR-studier ikke har vist tegn til myokardinvolvering i tilsvarende pasientgrupper.

92 pasienter ble inkludert i den norske studien. Median alder var 59 år, og 43 % var kvinner. Venstre ventrikkelfunksjon ble undersøkt med tradisjonell ekkosjonsfraksjon (EF) og global longitudinal strain (GLS). Høyre ventrikkelfunksjon ble undersøkt med *fractional area change* (FAC), *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) og *right ventricular free wall LS* (RVfwLS).

Studien fant ingen pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon målt med EF. Det var 14 pasienter som hadde lett nedsatt venstre ventrikkelfunksjon målt med GLS, som sannsynligvis i hovedsak skyldtes hypertensjon og venstre ventrikkelhypertrofi. Av disse 14 pasientene var

det seks pasienter med lett nedsatt venstre ventrikkelfunksjon som ikke kunne forklares med hypertensiv hjertesykdom eller annet hjertesykdom i forkant av COVID-19 infeksjonen. Høyre ventrikkelfunksjon var i normalområdet hos alle pasientene.

Forfatterne konkluderte med at hjertefunksjonen er normal hos de aller fleste pasientene 3 måneder etter gjennomgått COVID-19-infeksjon. Det var imidlertid seks pasienter som hadde lett redusert venstre ventrikkelfunksjon vurdert med strain-ekkokardiografi som ikke kunne forklares med tidligere kjent hjertesykdom. Forfatterne kunne derfor ikke helt utelukke at gjennomgått COVID-19-infeksjon var årsaken til den lett redusert venstre ventrikkelfunksjonen.

COVID-19-infeksjon har blitt forbundet med økt arteriell stivhet, endotel-dysfunksjon og svekket koronar- og hjerteytelse. Betennelse og oksidativt stress foreslås som en mulig patofysiologisk mekanisme som kan føre til vaskulær og endotelregulering etter COVID-19-infeksjon. En gresk studie presentert av Ignatios Ikonomidis evaluerte premature endringer i arteriell stivhet og endotel-, koronar- og myokardfunksjonsmarkører fire måneder etter gjennomgått SARS-CoV-2-infeksjon. Studien var en prospektiv kasus-kontrollstudie der totalt 210 pasienter ble inkludert. 70 pasienter ble undersøkt fire måneder etter COVID-19-infeksjon, 70 pasienter var alders- og kjønnstilpasset med ubehand-

let hypertensjon (positiv kontroll) og de resterende 70 personene var friske kontroller. Det ble gjort målinger av a) perfundert grenseområde (PBR) av sublinguale arterielle mikroårer (økt PBR indikerer redusert endotel glykokalyx-tykkelse, b) blodstrømsmediert dilatasjon, c) koronar blodstrømsreserve med doppler-ekkokardiografi, d) pulsølgehastighet og midt-systolisk blodtrykk, e) global venstre ventrikkel-GLS ved *speckle tracking* bildediagnostikk og f) malondialdehyd som oksidativ stressmarkør.

COVID-19-pasientene viste seg å ha samme koronar blodstrømsreserve og blodstrømsmediert dilatasjon sammenlignet med den hypertensive gruppen, men lavere enn i kontrollgruppen. Både COVID-19-pasienter og de hypertensive hadde større PBR enn kontrollene. COVID-19-pasientene og de hypertensive hadde høyere pulsølgehastighet og midsystolisk blodtrykk enn kontrollgruppen. COVID-19-pasientene og de hypertensive hadde også svekkede verdier av GLS sammenlignet med kontrollgruppen. Videre ble malondialdehyd funnet økt hos COVID-19-pasientene sammenlignet med både de hypertensive og kontrollene.

Forfatterne konkluderte med at SARS-CoV-2 kan forårsake nedsatt koronar mikrosirkulasjon samt gi endotel- og vaskulær deregulering som vedvarte i fire måneder etter infeksjon og at dette var forbundet med redusert hjerteytelse. Den kraftige økningen ($10 \times$) av malondialdehyd sammenlignet med friske individer, indikerte at oksidativt stress kunne være en mulig patofysiologisk mekanisme.

MR av hjertet (CMR) og kardiopulmonal belastningstest (CPET) har gitt viktig innsikt i utbredelsen av tidlige kardiopulmonale patologiske funn hos COVID-19-pasienter. Det er foreløpig ukjent om slik patologi vedvarer over tid og om funnene kan relateres til pågående symptomer. Mark Philip Cassar fra University of Oxford i England presenterte en studie med repeterte målinger av kardiopulmonal patologi ved bruk av CMR og CPET hos moderat til alvorlige syke COVID-19-pasienter samt vurderte pasientene i forhold til vedvarende symptomer. Studien inkluderte 58 tidligere innlagte COVID-19-pasienter og 30 kontrol-

ler (alders-, kjønns-, kroppsmasseindeks- og komorbiditetstilpasset) som ble undersøkt med CMR, CPET og et symptombasert spørreskjema etter 2-3 måneder. Gjentatte undersøkelser ble utført hos 46 pasienter etter 6 måneder.

Under innleggelsen trengte 1/3 av pasientene ventilasjonsstøtte eller intensivbehandling, og tre (5 %) hadde forhøyet troponin. CMR viste at pasientene hadde normale volumer og funksjon i venstre og høyre ventrikkel 2-3 måneder etter infeksjonen. Etter 6 måneder var det ikke ytterligere endringer av venstre ventrikkelfunksjonen, men høyre ventrikkels endediastolisk volum (EDV) var litt redusert, og høyre ventrikkels ejsjonsfraksjon hadde forbedret seg noe (+3,2 %, $p < 0,001$) sammenliknet med den første undersøkelsen.

Pasientene hadde høyere nativ T1 (en markør for fibroinflammasjon) etter 2-3 måneder sammenlignet med kontrollene. Ekstracellulært volum hadde normalisert seg etter 6 måneder. Native T2, som er en markør for myokardødem, var ikke forskjellig mellom pasienter og kontroller på de serielle CMR-opptakene. 2-3 måneder etter infeksjonen var sent gadolinium-opptak (LGE) høyere hos COVID-19 pasientene, men var sammenlignbare med kontrollene etter 6 måneder. Seks (12 %) pasienter hadde et myokarditmønster bedømt med LGE, og 2 % hadde hatt hjerteinfarkt. Det var ingen tegn til aktiv myokarditt.

Lungebilder med MR (T2-vektet) viste at 2/3 av pasientene hadde vevsabnormiteter etter 2-3 og 6 måneder. Omfanget av patologiske funn forbedret seg i løpet av oppfølgingstiden. Diffusjonskapasiteten (DLco) var dårligere hos personer med lungefunn på MR (77 % av forventet).

CPET avdekket redusert maksimalt oksygenforbruk (pVO_2) hos pasienter etter 2-3 måneder, men dette normaliserte seg etter 6 måneder (80,5 % til 93,3 % av forventet). Etter 2-3 måneder hadde 49 % av pasientene suboptimale tester (respiatorisk utvekslingsforhold $< 1,1$), mens dette var redusert til 25 % etter 6 måneder ($p = 0,057$).

Hjertesymptomer (brystsmerter, dyspné, hjertebank, svimmelhet eller synkope) var tilstede hos 83 % av pasientene etter 2-3 måneder og hos 52 %

etter 6 måneder ($p < 0,001$). Det var ingen signifikant sammenheng mellom CMR- eller CPET-parametere og vedvarende hjertesymptomer ved 6 måneder.

Forfatterne konkluderte med at alle kardiopulmonale parametere (vurdert ved CMR og CPET) hos moderat alvorlig COVID-19-infeksjon forbedret seg fra 2-3 til 6 måneder etter gjennomgått infeksjon.

Til tross for dette fortsatte pasientene å ha hjertesymptomer, men disse symptomene kunne ikke relateres til de målte kardiopulmonale parametere.

ESC Congress 2022 Barcelona

ONSITE & ONLINE,
26-29 AUGUST



THE MAGIC
OF CARDIOLOGY

ESC
European Society
of Cardiology